

AUS DEM LEHRSTUHL
DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
Direktor: Prof. Dr. med G. Riegger
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Das N-terminale B-typ Peptid (NT-proBNP) als Laborparameter zur Abschätzung des
perioperativen kardiovaskulären Risikos bei nicht-kardiochirurgischen Operationen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kathleen Wodicka

2011

AUS DEM LEHRSTUHL
DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II
Direktor: Prof. Dr. med G. Riegger
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Das N-terminale B-typ Peptid (NT-proBNP) als Laborparameter zur Abschätzung des perioperativen kardiovaskulären Risikos bei nicht- kardiochirurgischen Operationen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Kathleen Wodicka

2011

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. B. Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Luchner

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Y. Zausig

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2012

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Natriuretische Peptide	1
1.2. Wirkung der natriuretischen Peptide ANP und BNP	1
1.3. Was ist NT-proBNP?	2
1.4. Fragestellung	4

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau	6
2.1.1. Errechnete Patientenzahl	6
2.1.2. Einschluss-/ Ausschlusskriterien	6
2.1.3. Patientenkollektiv	6
2.1.4. Durchführung	6
2.1.5. Endpunkte	7
2.2. Messverfahren	8
2.3. Statistische Auswertung	9

3. Ergebnisse

3.1. Anamnesepunkte des Studienkollektivs	11
3.2. Endpunkte des Studienkollektivs	14
3.3. NT-proBNP in Abhängigkeit von OP-Risiko und Anamnese	17
3.4. NT-proBNP und postoperative Ereignisse	18
3.4.1. MACE	20
3.4.2. Gesamtmortalität und Tod kardialer Genese	21
3.4.3. Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	24
3.4.4. Kardiopulmonale Reanimation	25
3.4.5. Dekompensierte Herzinsuffizienz	27
3.4.6. Apoplex	28
3.4.7. Sepsis	30
3.4.8. Akutes Nierenversagen	31
3.5. Lee-Index und postoperative Komplikationen	33
3.6. NT-proBNP zur Vorhersage postoperativer Ereignisse	33

3.6.1. Prädiktive Werte im Gesamtkollektiv	33
3.6.2. Prädiktive Werte von NT-proBNP bei Lee-Klasse \geq III	38
3.6.3. Prädiktive Werte von NT-proBNP bei Hochrisikoperationen	39
4. Diskussion	
4.1. Präoperative Risikostratifizierung	40
4.1.1. Klinische Prädiktoren für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	40
4.1.2. Operationsassoziiertes kardiales Risiko	41
4.1.3. Kardiale Risikoindices	42
4.1.4. Lee revised cardiac risk index (RCRI)	42
4.2. Klinische Interpretation von NT-proBNP-Werten	44
4.3. Vergleich von NT-proBNP und Lee-Index als Risikoprädiktoren	45
4.4. Bewertung	46
4.4.1. Stellenwert der präoperativen NT-proBNP-Bestimmung	47
4.4.2. NT-proBNP als Parameter zur Voraussage des postoperativen Langzeitverlaufs	47
4.4.3. Bezug zu den Daten der NO RISK Studie	48
4.4.4. Kombination der präoperativen Risikoprädiktoren NT-proBNP und Lee-Index	49
4.4.5. Komplikationsrate der Patienten der NO RISK Studie	50
4.5. Anwendung von NT-proBNP als Routinelaborparameter zur prä- operativen Risikostratifizierung in der alltäglichen klinischen Praxis	51
4.6. Limitationen	52
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturnachweis	55
7. Anlagen	
7.1. Studienfragebogen	63
7.2. Eigenständigkeitserklärung	68
7.3. Danksagung	69
7.4. Lebenslauf	70

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vierfeldertabelle	10
Tabelle 2	Verteilung der Studienteilnehmer nach Fachgebiet	11
Tabelle 3	Anamneseparameter aller Studienteilnehmer	12
Tabelle 4	Endpunkte aller Studienteilnehmer	15
Tabelle 5	Todesursachen der Studienteilnehmer	16
Tabelle 6	Mediane NT-proBNP-Konzentrationen bei verschiedenen Anamneseparametern	18
Tabelle 7	Mediane NT-proBNP- Konzentrationen bei verschiedenen Endpunkten	19
Tabelle 8	Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der cut-off-Werte von NT-proBNP	35
Tabelle 9	Prävalenzen der klinischen Endpunkte	36
Tabelle 10	Odds Ratios für klinische Endpunkte in Abhängigkeit der NT-proBNP-Perzentilen	37
Tabelle 11	Sensitivität, Spezifität & prädiktive Werte der cut-off-Konzentrationen von NT-proBNP für Lee-Klasse \geq III	38
Tabelle 12	Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der Trennwerte von NT-proBNP für Hochrisikoperationen	39
Tabelle 13	Klinische Prädiktoren für erhöhtes perioperatives kardiales Risiko	41
Tabelle 14	Lee revised cardiac risk index	43

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Struktur des Gens und der Biosynthese von menschlichen BNP (modifiziert von Nakao et al. 1992.)	3
Abbildung 2	Antikörperbindung im Elecsys 2010 NT-proBNP-Assay	8
Abbildung 3	NT-proBNP-Verteilung in den einzelnen Fachgebieten	13
Abbildung 4	NT-proBNP-Konzentrationen in den verschiedenen Klassen des Lee Revised Cardiac Risk Index	17
Abbildung 5	Boxplot MACE	20
Abbildung 6	Receiver operating characteristic curves MACE	21
Abbildung 7a	Boxplot Gesamtmortalität	22
Abbildung 7b	Boxplot kardialer Tod	22
Abbildung 8a	Receiver operating characteristic curves Gesamtmortalität	23
Abbildung 8b	Receiver operating characteristic curves kardialer Tod	23
Abbildung 9	Boxplot Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	24
Abbildung 10	Receiver operating characteristic curves Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	25
Abbildung 11	Boxplot kardiopulmonale Reanimation	26
Abbildung 12	Receiver operating characteristic curves kardiopulmonale Reanimation	26
Abbildung 13	Boxplot dekompensierte Herzinsuffizienz	27
Abbildung 14	Receiver operating characteristic curves dekompensierte Herzinsuffizienz	28
Abbildung 15	Boxplot Apoplex	29
Abbildung 16	Receiver operating characteristic curves Apoplex	29
Abbildung 17	Boxplot Sepsis	30
Abbildung 18	Receiver characteristic operating curves Sepsis	31
Abbildung 19	Boxplot Akutes Nierenversagen	32
Abbildung 20	Receiver operating characteristic curves Akutes Nierenversagen	32

IV. Abkürzungsverzeichnis

Abdominal	Abdominalchirurgie
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ACVB	Aorto-Koronarer-Venenbypass
ADH	Antidiuretisches Hormon/ Vasopressin
AHA	American Heart Association
aHTN	arterieller Hypertonus
Allg.-/TC	Allgemein- und Thoraxchirurgie
ANV	akutes Nierenversagen
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Rezeptor-Blocker	Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker
AUC	Area under the curve
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
BNP	Brain-Natriuretic-Peptid
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatininkinase
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
dL	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
g	g-Faktor/ -beschleunigung
Gefäß	Gefäßchirurgie

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
Gyn	Gynäkologie
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
KHK	Koronare Herzerkrankung
Krea	Kreatinin
Leuko	Leukozyten
MACE	major adverse cardiac event
max.	maximal
MI	Myokardinfarkt
mmoL	Millimol
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
μL	Mikroliter
n	Anzahl
Neuro	Neurologie
NIDDM	nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus
NPR-A	natriuretischer Peptidrezeptor Typ A
NPR-B	natriuretischer Peptidrezeptor Typ B
NPR-C	natriuretischer Peptidrezeptor Typ C
NPV	negativer prädiktiver Wert
Nr.	Nummer
NT-proBNP	N-terminale B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
pg	Pikogramm

PKG	cGMP abhängige Proteinkinasen
posFA	positive Familienanamnese
PPV	positiver prädiktiver Wert
RCRI	revised cardiac risk index
RG	Rasselgeräusch
ROC	receiver operating curve
RR	Blutdruck
Sig.	Signifikanz
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
Thrombo	Thrombozyten
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TnT/ I	Troponin T/ I
Uro	Urologie
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Natriuretische Peptide

Das Herz pumpt nicht nur Blut durch den Körper, sondern ist zugleich auch ein endokrines Organ, welches mittels natriuretischer Peptide den Flüssigkeitshaushalt und den Blutdruck reguliert. Zu den natriuretischen Peptiden gehören das atriale natriuretische Peptid (ANP), Urodilatin, das Brain-Natriuretic-Peptid (BNP), das C-Typ natriuretische Peptid (CNP), Guanylin und Uroguanylin [1]. ANP wird vor allem in den Vorhöfen ausgeschüttet. Urodilatin ist ein Produkt desselben Gens, sezerniert durch Zellen des distalen Nierentubulus. Beide bewirken eine Steigerung der renalen Natriumausscheidung. CNP wird in den Endothelzellen infolge Einwirkung von Scherkräften gebildet. Es vermittelt parakrin, durch Hemmung des Renin-Angiotensin-System, eine Vasodilatation [2]. BNP erhielt seinen Namen, da es zuerst aus Schweinehirnen isoliert wurde. Es wird jedoch vorwiegend in den Ventrikeln synthetisiert und freigesetzt. Guanylin und Uroguanylin werden beide von der gastrointestinalen Mukosa produziert und regulieren den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Verdauungstraktes sowie die Nährstoffaufnahme.

Die Wirkung der natriuretischen Peptide wird über membranständige Peptidrezeptoren vermittelt (NPR-A, NPR-B, NPR-C), die eine unterschiedliche Affinität für die verschiedenen Peptide besitzen. NPR-A und -B sind Guanylatzyklasemembranrezeptoren. Ihre Aktivierung führt zur Konversion von GTP in cGMP und damit zur Aktivierung von cGMP-abhängigen Proteinkinasen (PKG), die eine Relaxation der glatten Muskulatur bewirken. Die Wirkung von NPR-C ist G-Protein gekoppelt [3,4]. Die für ANP, BNP und Urodilatin spezifischen Rezeptoren-A und die für CNP spezifischen Rezeptoren-B befinden sich sowohl in der Niere, im Gefäßendothel als auch im ZNS [3,5]. NPR-C binden alle natriuretischen Peptide und fungieren als Clearance-Rezeptoren, die zur Internalisation und zum Abbau des Liganden führen [6].

Eine Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction und des systemischen Blutdrucks führen wahrscheinlich zur Downregulation der NPR-C [7].

1.2. Wirkung der natriuretischen Peptide ANP und BNP

Die Ausschüttung natriuretischer Peptide wird durch Dehnung des Vorhofs (ANP und BNP) und Erhöhung der Wandspannung im Ventrikel (BNP) infolge Hypervolämie, aber auch durch Glukokortikosteroide, die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin,

Vasopressin (ADH), Angiotensin II und Vasokonstriktoren wie Noradrenalin und Endothelin stimuliert [3,8]. Als endokrine Hormone entfalten sie eine systemische Wirkung [2] und rufen durch Dilatation der Vasa afferentia eine verstärkte Durchblutung und eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate hervor, wodurch die Urinmenge steigt. Die Natriumresorption im proximalen Tubulus wird reduziert und die Ausscheidung von Magnesium, Calcium, Kalium und Phosphat erhöht. Gleichzeitig verringert sich auch das Durstgefühl [9]. Desweiteren wird die Freisetzung von Renin, Aldosteron, ADH, Endothelin-1 und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) gehemmt. Durch Vasodilatation, verbunden mit gesteigerter Kapillarpermeabilität, einem gehemmten lymphatischen Rückfluss und der Unterdrückung des Barorezeptorenreflexes, bewirken sie außerdem die Senkung des Blutdrucks [3,9]. Beide besitzen sowohl antihypertrophische als auch antifibrotische Effekte und steigern die Koronardurchblutung [2]. Sowohl ANP als auch BNP reduzieren den Pre- und Afterload des Herzens durch natriuretische, diuretische und vasodilatorische Effekte. Obwohl die Gesamtkonzentration von BNP im Plasma nur rund 1/6 der Konzentration von ANP beträgt, steigt sie bei Herzinsuffizienz parallel zum Schweregrad und übersteigt zum Teil die ANP-Konzentration. Im Frühstadium des akuten Myokardinfarkts steigt die BNP-Konzentration viel schneller als die von ANP. Daraus kann geschlossen werden, dass die Biosynthese und Sekretion von ANP und BNP bei ventrikulärer Volumenüberladung verschiedenartig sind [8].

1.3. Was ist NT-proBNP?

Sind das Volumen oder die Wandspannung im Ventrikel erhöht, bewirkt dieser Dehnungsreiz eine Induktion der mRNA von BNP [10], wodurch PräproBNP mit 132 Aminosäuren entsteht. Daraus wird durch Abspaltung eines Signalpeptids das Prohormon ProBNP mit 108 Aminosäuren. Welches wiederum proteolytisch in das aktive BNP (bestehend aus 31 Aminosäuren) und in das inaktive aminoterminaler Fragment NT-proBNP (bestehend aus 79 Aminosäuren) gespalten wird, die beide ins Blut abgegeben werden. Die Halbwertszeit von NT-proBNP ist mit rund 60-120 min gegenüber BNP mit rund 20 min, abhängig von der renalen Funktion, deutlich länger [11], weshalb es Messungen mit größerer Genauigkeit erlaubt. Im Gegensatz zu NT-proBNP wird BNP auch durch neutrale Endopeptidasen gespalten [12,13].

Die renale Elimination von NT-proBNP und BNP ist vergleichbar, aber die Mechanismen zur peripheren Elimination sind unterschiedlich, wobei die Clearance für NT-proBNP niedriger ist. Die erhöhten Plasmaspiegel unter Diuretikatherapie sind am ehesten auf eine erhöhte

kardiale Sekretion zurückzuführen. Für BNP, nicht aber für NT-proBNP, wurde eine selektive Extraktion über die untere Extremität festgestellt. Dies könnte auch die höheren NT-proBNP-Konzentrationen im normalen Plasma erklären [14].

Ferner wird NT-proBNP in der Lunge metabolisiert [15] sowie in geringeren Mengen auch in der Leber [16].

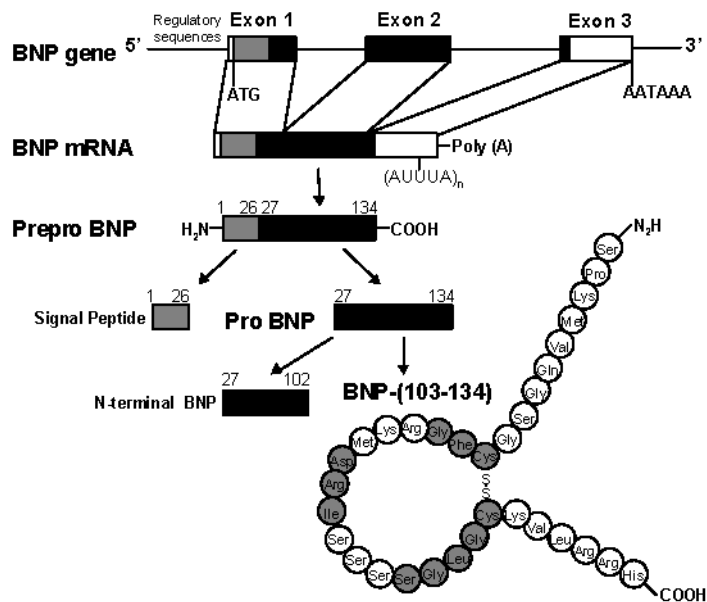


Abbildung 1: Struktur des Gens und der Biosynthese von menschlichen BNP (modifiziert von Nakao et al. 1992.) Schattierte Flächen zeigen identische Aminosäuren.

1.4. Fragestellung

Chirurgische Daten aus 56 Ländern veranlassten zu der Schätzung, dass > 230 Millionen Operationen pro Jahr weltweit durchgeführt werden. Beachtet man dabei, dass die Kinder- und Herzchirurgie nur eine untergeordnete Rolle spielen, bleiben mindestens 200 Millionen Erwachsene, die sich jedes Jahr einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen und diese Zahl wächst stetig. 7 Millionen der Operierten werden binnen 30 Tage postoperativ eine bedeutende kardiovaskuläre Komplikation erleiden, wobei es sich bei 500.000 – 900.000 dieser Patienten um einen nicht-tödlichen Herzinfarkt, einen nicht-tödlichen Herzstillstand oder einen perioperativen kardialen Tod handeln wird [17,18]. Zur Abschätzung des perioperativen kardialen Risikos wurden viele Scores (z.B. der Lee-Index) entwickelt, deren Vorhersagekraft aber noch nicht ausreichend ist. Auch die Ergebnisse präoperativer myokardialer Belastungstests waren nicht durchweg prädiktiv für Komplikationen [19]. Exakte Schätzungen des perioperativen Risikos kardiovaskulärer Komplikationen spielen aber bei der Operationsplanung eine entscheidende Rolle. Sie sind eine wichtige Leitstruktur zur Auswahl des perioperativen Managements, des geeigneten anästhesiologischen Verfahrens und der Intensität postoperativer Überwachung. Die Kenntnis des speziellen Risikos für postoperative kardiale Ereignisse ist gleichfalls wichtig, um die Notwendigkeit einer Operation zu diskutieren bzw. eine nicht dringend nötige Operation zu Gunsten weiterführender Diagnostik oder Interventionen zu verschieben. NT-proBNP ist ein sensibler Biomarker zur Detektion auch subklinischer kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Messung des Peptids im Blut erlaubt den Ausschluss einer hochgradigen Pumpfunktionsstörung bei Patienten mit chronischer Dyspnoe und normalen Markerkonzentrationen [20,21] und die Diagnose einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit akuter Dyspnoe [22]. Für natriuretische Peptide konnte ein starker prognostischer Wert für Tod, Rehospitalisierung und andere kardiale Ereignisse bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz [23-30], akutem Koronarsyndrom [13,31-33], koronarer Herzerkrankung [34-38], Lungenembolie [39,40], bei operativen Eingriffen [41,42], arterieller Hypertonie [43,44], Aortenklappenstenose [45,46] und in der Allgemeinbevölkerung [47,48] ermittelt werden. Die Aussagekraft des biochemischen Markers übertrifft hierbei die traditionell bedeutendsten Risikofaktoren: NYHA-Stadien, linksventrikuläre Pumpfunktion, Alter und Nierenfunktion [49].

Nach herzchirurgischer Operation zeigen präoperativ erhöhte BNP-Werte eine verstärkte Prävalenz postoperativer Komplikationen und eine höhere Ein-Jahres-Mortalität an. Erhöhte postoperative Werte sprechen zudem für eine längere Hospitalisierungsdauer, längere

Intensivaufenthalte und eine erhöhte Sterblichkeit im ersten Jahr nach dem Eingriff [41,50]. BNP-Sekretion nach einer Herzoperation ist ebenfalls mit einem Myokardinfarkt im Verlauf sowie kardialer Dysfunktion assoziiert [51].

Deshalb könnte eine präoperative NT-proBNP-Messung auch einen prädiktiven Wert in der Vorhersage perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischer Operation haben. Während die Erhebung präoperativer Scores zur Risikostratifizierung zum Teil sehr aufwendig ist, erhielte man durch die präoperative Bestimmung von natriuretischen Peptiden eine einfache und schnelle Möglichkeit zur Abschätzung des perioperativen Risikos für nachteilige kardiovaskuläre Kurz- und Langzeitereignisse, die kardiale und die Gesamtsterblichkeit.

Das Ziel dieser Studie ist daher die Evaluation des prognostischen Werts von NT-proBNP bei der präoperativen Risikoabschätzung sowie die Klärung nachfolgender Fragen: Ist NT-proBNP ein unabhängiger Prädiktor perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen bei nicht-kardiochirurgischen Operationen? Ist NT-proBNP in der Voraussage dieser Ereignisse dem Lee-Index überlegen?

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau

Diese Studie ist eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie.

2.1.1. Errechnete Patientenzahl

Bei der vorliegenden Studie wurde von einer erwarteten Ereignisrate von 3% und einem Unterschied der NT-proBNP-Werte von 150 pg/mL bei ereignisfreien sowie 450 pg/mL bei Patienten mit perioperativen Komplikationen ausgegangen. Somit errechnete sich eine Studiengröße von 1160 Teilnehmern (statistische Power 80%, Signifikanzniveau 0,05). Mit 974 eingeschlossenen Personen bleibt die Studie also etwas unterhalb der errechneten Patientenzahl.

2.1.2. Einschluss-/ Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die elektiv in Vollnarkose operiert wurden, über 55 Jahre alt waren und zusätzlich mindestens einen der kardiovaskulären Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, positive Familienanamnese oder aktiver Nikotinabusus aufwiesen.

Ausschlusskriterien stellten Notfalleingriffe, Operationen am Herzen und die Unfähigkeit die Aufklärung zu verstehen oder zu unterschreiben bzw. die fehlende Einwilligung dar.

2.1.3. Patientenkollektiv

Die gesamte Studie umfasst 974 Personen. Eingeschlossen wurden Patienten aus den Universitätskliniken Basel (Schweiz) und Regensburg, der Kerckhoff- Klinik Bad Nauheim, der Harvey Klinik Bad Nauheim sowie aus Kliniken in Niš (Serbien), Kragujevac (Serbien), Valladolid (Spanien), Siegen und Halle zwischen April 2006 und Dezember 2009.

2.1.4. Durchführung

Die Patienten wurden in der Prämedikationsambulanz der Anästhesiologischen Kliniken rekrutiert und im Rahmen einer Anamnese folgende Vorerkrankungen erfragt: bekannte KHK (angiographisch, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. koronarer Katheterintervention, Zustand nach Bypassoperation oder intermittierendes Vorhofflimmern), Z.n. zerebralem Insult, periphere

arterielle Verschlusskrankheit, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Muskelerkrankungen, rheumatoide Erkrankungen, maligne Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen.

Desweiteren dokumentierte man die Einnahme von ASS oder Clopidogrel, Betablockern, ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Blockern, Diuretika, oralen Antikoagulantien und Nitraten.

Bei Aufnahme der Patienten erfolgte die Messung von Blutdruckwerten, Herzfrequenz, Größe und Gewicht, die Bestimmung des Allgemeinzustandes, die Suche nach klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz (Stauungsrasselgeräusche, Ödeme, Pleuraergüsse) sowie die Graduierung der Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation und der Angina Pectoris nach der CCS-Klassifikation (= Canadian Cardiovascular Society).

Als präoperative Laborwerte wurden die Hämoglobinkonzentration, das Serumkreatinin und die Leukozyten- sowie Thrombozytenzahlen bestimmt.

Allen Patienten nahm ich 10 mL Vollblut in ein Serumröhrchen und 10 mL Vollblut in ein EDTA-Röhrchen ab. Die Zentrifugation des Blutes erfolgte bei 1000-3000 g für 10 min mit anschließender Allokutierung der Proben in Eppendorfgefäße, die bei -80 °C eingefroren wurden. Hieraus wurde dann die NT-proBNP-Serumkonzentration bestimmt.

Das perioperative kardiovaskuläre Risiko evaluierte man durch den Lee-Index (siehe 4.1.3.1. Tabelle 14).

Das Regensburger Kollektiv umfasst 208 Patienten, die im Rahmen ihrer Vorstellung in der Prämedikationsambulanz des Universitätsklinikums Regensburg rekrutiert worden sind. Dabei nahm ich ihnen Blut ab, welches ich zentrifugierte und asservierte. Die NT-proBNP-Messung erfolgte zentral an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Weiterhin führte ich eine klinische Untersuchung der Regensburger Patienten in Bezug auf das Vorhandensein von peripheren Ödemen, Pleuraergüssen und Stauungsrasselgeräusche durch und füllte den Studienfragebogen (siehe Anhang) mit anamnestischen Fragen und Daten zum postoperativen Verlauf aus. Das Einlesen der Daten erfolgte in Bad Nauheim. Die statistische Auswertung des Gesamtkollektivs erfolgte durch mich.

2.1.5. Endpunkte

Als primäre intrahospitale Endpunkte dieser Studie wurden Gesamtmortalität, akuter Myokardinfarkt, kardiopulmonale Reanimation, Asystolie oder Kammerflimmern,

Vorhofflimmern im Krankenhaus, akut dekompensierte Herzinsuffizienz oder zerebraler Insult festgelegt.

Sekundäre Endpunkte sind die Hospitalisierungsdauer, die Notwendigkeit von Intensivbehandlung oder Bluttransfusionen und das Auftreten von Lungenembolie, Sepsis, SIRS, Multiorganversagen, fieberhafter Infektion oder akutem Nierenversagen.

Die postoperative Nachbeobachtung erfolgte im gesamten Zeitraum bis zur Entlassung der Patienten, die Evaluation der Endpunkte an Hand der Arztbriefe.

2.2. Messverfahren

In den Patientenserum bzw. EDTA-Plasmen wurde das NT-proBNP mit Hilfe eines Elektrochemilumineszenzassays bestimmt. Hierzu diente das vollautomatische Analysegerät Elecsys® 2010 von Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.

Der Messbereich des Verfahrens liegt zwischen 5 pg/ml und 53000 pg/ml, die untere Nachweisgrenze wurde bei 3,4 pg/ml festgesetzt [52].

Laut Herstellerangaben konnten keine signifikanten Kreuzreaktionen zu ANP-28, NT-proANP (1-30), NT-proANP (31-67), NT-proANP (79-98), BNP-32, CNP-22, Adrenomedullin, Aldosteron, Angiotensin I, II und III, Endothelin, Renin, Urodilatin und Arg-Vasopressin, keine Interferenzen (auch nicht mit Medikamenten) und kein high dose hook Effekt (= die falsch-niedrige Bestimmung von Analyten, die in sehr hoher Konzentration in Proben vorkommen) nachgewiesen werden.

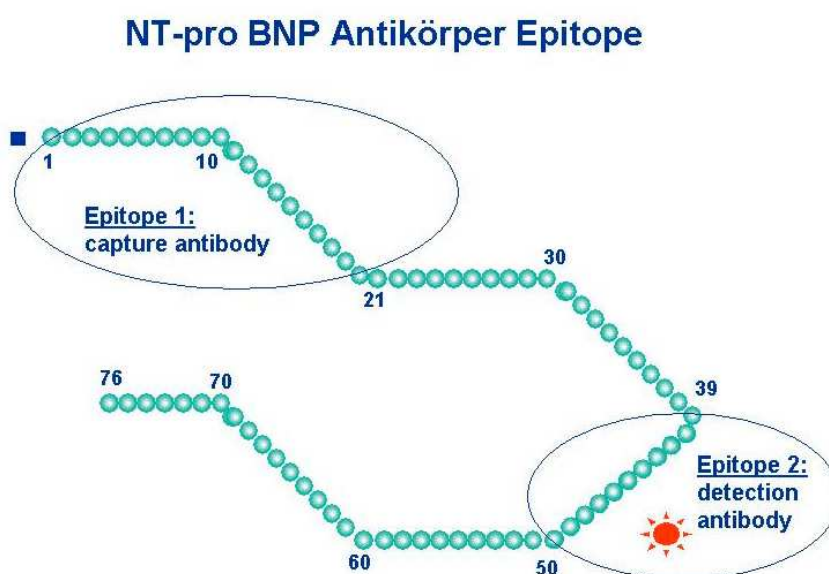


Abbildung 2: Antikörperbindung im Elecsys 2010 NT-proBNP-Assay (Fa. Roche Diagnostics)

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe der Software PASW Statistics 18.0. Die Überprüfung der Signifikanz der NT-proBNP-Werte für die klinischen Endpunkte wurde mittels Mann-Whitney-U-Test für nichtparametrische, unabhängige Daten durchgeführt.

Die Odds Ratios der klinischen Endpunkte wurden durch logistische Regressionsanalysen ermittelt. Vorhersageparameter, die sich in der univariaten logistischen Regressionsanalyse als unabhängig darstellten, wurden in die multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Für den Endpunkt MACE flossen hierzu die Kofaktoren Geschlecht, Zustand nach Myokardinfarkt, Zustand nach Apoplex, chronische Lungenerkrankung, aktiver Nikotinabusus, symptomatische Herzinsuffizienz und anamnestiche Atemnot ein, bei dem Endpunkt kardialer Tod chronische Lungenerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit und bei den anderen Ereignissen die Kofaktoren Geschlecht, Myokardinfarkt, Zustand nach Apoplex sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit und waren nicht signifikant. Die Odds Ratios für die klinischen Endpunkte ermittelte ich jeweils für die oberste Tertile (300 pg/ mL), Quartile (436 pg/ mL) und Quintile (530 pg/ mL) aller NT-proBNP-Werte. Als statistisch signifikant galt ein $p < 0,05$.

Mittels receiver operating characteristic curves (ROC) erfolgte die Ermittlung der Trennschärfe zwischen positiven und negativen Testergebnis, wobei die area under the curve (AUC) die Güte des Tests widerspiegelt: 0,9 - 1 = exzellent; 0,8 - 0,9 = gut; 0,7 - 0,8 = ausreichend; 0,6 - 0,7 = schwach und 0,5 - 0,6 = misslungen. Als cut-off wurden die 66% Perzentile der NT-proBNP- Konzentration (oberste Tertile), die 75% Perzentile (oberste Quartile) und die 80% Perzentile (oberste Quintile) gewählt. Zum Vergleich der NT-proBNP-Messung gegenüber dem Lee-Index als Trennschärfemaß in der Prädiktion der klinischen Endpunkte zog ich ebenfalls die ROC-Kurven heran unter Benutzung des Programms MedCalc.

Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie der positiven und negativen prädiktiven Werte erfolgte mit der Vierfeldertabelle.

Tabelle 1: Vierfeldertabelle

	Tatsächlicher Sachverhalt		insgesamt
	krank	gesund	
Positiver Befund	A (richtig positiv)	B (falsch positiv)	A + B
Negativer Befund	C (falsch negativ)	D (richtig negativ)	C + D
insgesamt	A + C	B + D	n

Dabei berechnet sich die Sensitivität aus $\frac{A}{A+C}$ und gibt hier die Wahrscheinlichkeit an, dass bei Personen mit erhöhten präoperativen NT-proBNP-Werten ein Endpunkt der Studie auftritt. Die Spezifität errechnet sich aus $\frac{D}{D+B}$ und ist die Wahrscheinlichkeit, bei Studienteilnehmern mit normalen präoperativen NT-proBNP-Werte keinen Endpunkt der Studie zu erreichen. Die prädiktiven Werte widmen sich der Interpretation von Ergebnissen statistischer Tests. Den negativen prädiktiven Wert erhält man durch Berechnung von $\frac{D}{D+C}$. Er besagt, dass es nicht zum Auftreten eines Endpunktes kommt, wenn NT-proBNP präoperativ normwertig ist. Im Gegensatz dazu gibt der positive prädiktive Wert an, dass eine pathologische präoperative Konzentration von NT-proBNP einen Studienendpunkt zur Folge hat. Er errechnet sich aus $\frac{A}{A+B}$. Beide Werte sind von der Prävalenz der Endpunkte abhängig, die sich aus $\frac{A+C}{A+B+C+D}$ errechnet. Endpunkte, die sich nur selten ereignen, haben einen kleineren positiven prädiktiven Wert, weil der Anteil der Ereignisse an den positiven Befunden sinkt. Hier steigt der negative prädiktive Wert. Umgekehrt verhält es sich bei häufigen Ereignissen.

3. Ergebnisse

3.1. Anamnesepunkte des Studienkollektivs

In die Studie wurden insgesamt 974 Personen eingeschlossen, darunter 530 deutsche, 298 serbische, 121 schweizerische und 19 spanische Patienten sowie jeweils ein französischer, ein italienischer und ein kosovarischer Patient. Im Mittel waren die Studienteilnehmer 68 Jahre alt. 81,5% der Eingeschlossenen gaben ihren Allgemeinzustand mit gut an. Sie unterzogen sich in einer der folgenden 14 Fachrichtungen einem operativen Eingriff in Intubationsnarkose: 250 Personen in der Abdominalchirurgie, 87 in der Allgemein- und Thorax-Chirurgie, 150 in der Gynäkologie und Urologie, 45 in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 53 in der Neurochirurgie, 254 in der Gefäßchirurgie, 70 in der Orthopädie und 64 in anderen Abteilungen (Unfallchirurgie, Plastischen Chirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Augenheilkunde und Dermatologie). Insgesamt waren 40% der Studienteilnehmer weiblichen Geschlechts. Die Krankenhausverweildauer variierte zwischen 0 und 65 Tagen, im Mittel lag sie bei $9,3 \pm 8,3$ Tagen. Die Verteilung in den einzelnen Fachgebieten ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Verteilung der Studienteilnehmer nach Fachgebiet

	Patienten gesamt	Geschlecht % weiblich	Alter in Jahren (Mittelwert)	NT-proBNP in pg/mL (Median)
alle	974	40	68	171
Abdominalchirurgie	250	44,5	67	154,8
Allgemein- und Thorax-Chirurgie	87	68	65	112,5
Gynäkologie/Urologie	150	45	69	134
HNO-Heilkunde	45	24,5	68,5	224
Neurochirurgie	53	46	68	129
Gefäßchirurgie	254	17	69	243
Orthopädie	70	50	74	376
andere	64	48,5	69	173

Die genaue Verteilung der Anamnesepunkte auf die einzelnen Kliniken ist Tabelle 3 zu entnehmen.

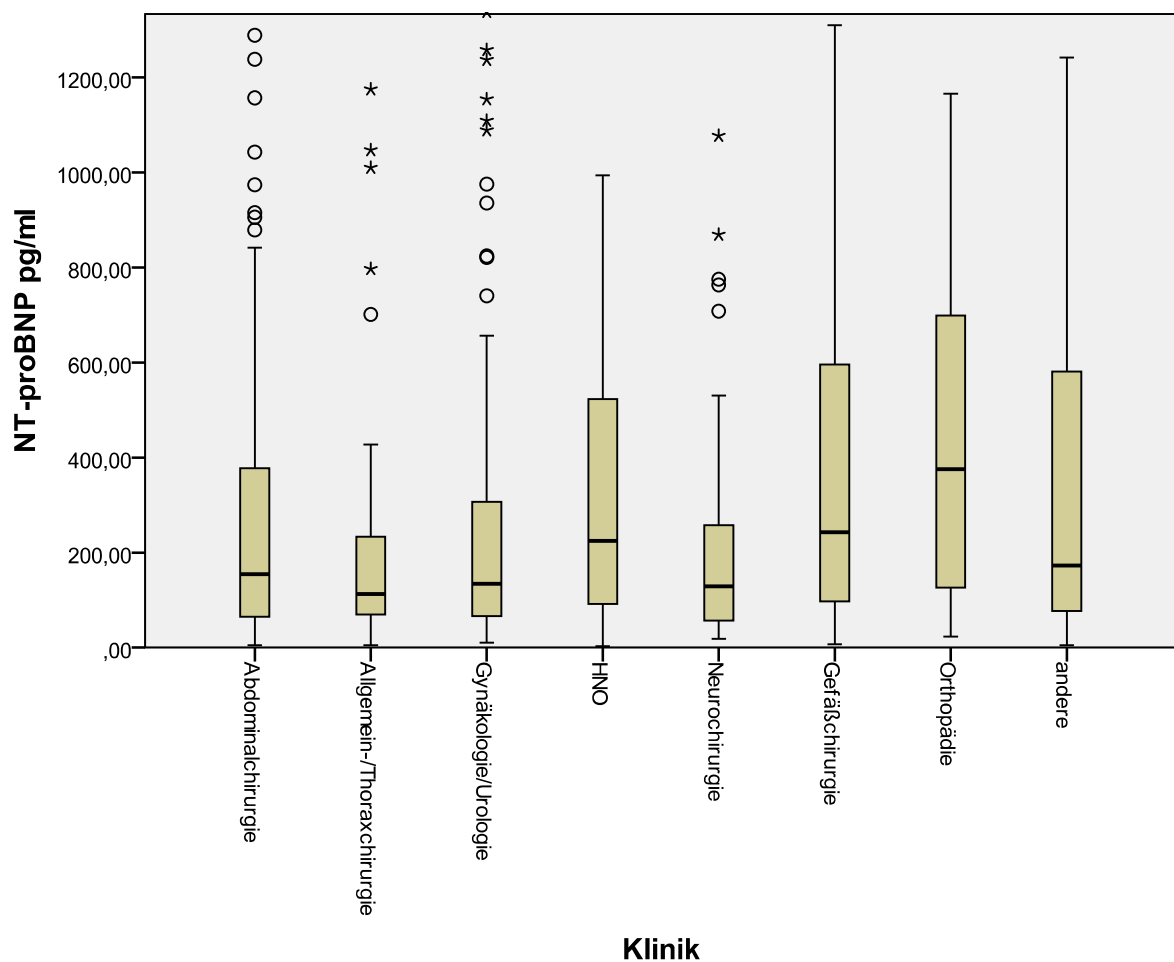
Tabelle 3: Anamneseparameter aller Studienteilnehmer

Anamnese	Alle(%)	Abdominal(%)	Allg./TC(%)	Gyn/Uro(%)	HNO(%)	Neuro(%)	Gefäß(%)	Orthopädie(%)	Andere(%)
Patienten gesamt	100(n=974)	100(n=250)	100(n=87)	100(n=150)	100(n=45)	100(n=53)	100(n=254)	100(n=70)	100(n=64)
KHK	24,7	11,6	12,6	12,0	37,8	20,8	42,1	47,1	23,4
MI	12,8	8,8	4,6	4,7	17,8	7,5	19,3	35,7	9,4
MI vor 4 Wochen	0,3	0,8	0	0	2,2	0	0	0	0
PCI	12,6	4,8	6,9	6,0	28,9	9,4	19,3	25,7	17,2
ACVB	6,5	2,4	1,1	1,3	6,7	5,7	12,2	20,0	4,7
Vorhofflimmern	7,2	7,2	5,7	3,3	4,4	7,5	9,1	12,9	6,3
Apoplex	8,9	3,2	2,3	6,0	17,8	15,1	10,2	18,6	20,3
pAVK	19,4	7,6	2,3	3,3	8,9	1,9	57,5	10,0	7,8
GFR <60 mL/min	18,0	19,6	17,2	14,0	28,9	22,6	13,8	10,0	35,9
COPD	14,8	9,2	10,3	7,3	31,1	9,4	25,6	12,9	12,5
Lebererkrankung	3,3	5,6	2,3	3,3	8,9	0	1,2	4,3	1,6
Muskelerkrankung	0,2	0,4	0	0	0	0	0,4	0	0
Rheuma	5,0	5,6	5,7	2,0	4,4	1,9	2,8	12,9	12,5
Malignom	26,2	42,0	44,8	20,0	44,4	18,9	9,1	14,3	28,1
Stoffwechsel	31,2	30,0	37,9	32,0	55,6	45,3	20,5	12,9	59,4
aHTN	87,8	82,8	83,9	90,7	86,7	88,7	92,9	88,6	85,9
Hyperlipidämie	33,9	30,4	42,5	10,0	35,6	28,3	48,0	38,6	34,4
NIDDM	18,5	19,6	25,3	15,3	17,8	26,4	15,7	14,3	21,9
IDDM	7,7	3,6	0	10,7	4,4	9,4	10,6	7,1	17,2
Pos FA	18,7	26,8	31,0	12,0	13,3	24,5	16,5	4,3	9,4
Raucher	24,4	24,0	19,5	11,3	48,9	15,1	35,4	17,1	18,8
NYHA II-IV	32,0	29,2	20,7	20,0	45,2	32,1	41,3	30,0	45,3
CCS II-III	10,6	15,6	13,8	0,7	11,1	15,1	11,0	8,6	6,3
BMI >30	23,5	23,6	19,5	26,0	31,1	30,2	26,0	20,0	6,3
Lee Index I	29,4	0	69,0	72,7	48,9	60,4	0	40,0	54,7
Lee Index II	47,9	82,4	27,6	22,0	42,2	34,0	45,3	47,1	29,7
Lee Index ≥ III	22,6	17,6	3,4	5,3	8,9	5,7	54,7	12,9	15,6

Legende: *Abdominal:* Abdominalchirurgie; *Allg./TC:* Allgemein- und Thoraxchirurgie; *Gyn/Uro:* Gynäkologie und Urologie; *Neuro:* Neurologie; *Gefäß:* Gefäßchirurgie; *KHK:* Koronare Herzerkrankung; *MI:* Myokardinfarkt; *PCI:* Perkutane Koronarintervention; *ACVB:* Aorto-Coronarer -Venen-Bypass; *pAVK:* periphere arterielle Verschlusskrankheit; *GFR:* Glomeruläre Filtrationsrate; *COPD:* chronische obstruktive Lungenerkrankung; *Rheuma:* rheumatische Erkrankung; *Stoffwechsel:* Stoffwechselerkrankung; *aHTN:* arterieller Hypertonus; *NIDDM:* nicht insulinpflichtiger Diabetes; *IDDM:* insulinpflichtiger Diabetes; *pos FA:* positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen; *NYHA:* Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz der New York Heart Association; *CCS:* Einteilung der Angina Pectoris durch Canadian Cardiovascular Society; *BMI:* Body Mass Index

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Mediane der NT-proBNP-Werte in den einzelnen Fachgebieten. Dabei wurden die höchsten Konzentrationen mit 376 pg/ mL in der Orthopädie und die niedrigsten mit 112,5 pg/ mL in der Abdominal- und Thoraxchirurgie gemessen. Alle Abteilungen zusammen betrachtet wiesen die Studienteilnehmer einen medianen NT-proBNP-Wert von 171 pg/ mL auf.

Abbildung 3: NT-proBNP-Verteilung in den einzelnen Fachgebieten



3.2. Endpunkte des Patientenkollektivs

Bei den 974 Studienteilnehmern aller Zentren ereigneten sich 45-mal major adverse cardiac events, worunter Tod, Myokardinfarkt, Kammerflimmern oder Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation und dekompensierte Herzinsuffizienz zählen. Insgesamt 37 Patienten verstarben, einer erlitt einen Herzinfarkt, 13 hatten einen Kreislaufstillstand oder Kammerflimmern, 13 mussten reanimiert werden und bei zehn dekompensierte deren Herzinsuffizienz. 14 Patienten zeigten ein postoperatives Vorhofflimmern und 4 einen zerebralen Insult. Weiterhin ereignete sich zweimal eine Lungenembolie, 62 hatten einen fieberhaften Infekt, 15 Patienten wurden septisch, zwei waren im Stadium der SIRS, sieben erlitten ein Multiorganversagen, 14 zeigten ein akutes Nierenversagen, 352 mussten auf der Intensivstation behandelt werden und 130 benötigten Bluttransfusionen. Die Verteilung der einzelnen Endpunkte in den jeweiligen Kliniken zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Endpunkte aller Studienteilnehmer

Endpunkte	alle	Abdominal- chirurgie	Allgemein-/ Thorax- Chirurgie	Gynäkologie/ Urologie	HNO- Heilkunde	Neurochirurgie	Gefäßchirurgie	Orthopädie	andere
Patienten gesamt	974	250	87	150	45	53	254	70	64
MACE	45	11	2	5	4	2	15	5	0
Tod	37	11	2	3	1	2	12	5	0
Kardialer Tod	10	3	0	1	0	1	5	0	0
Myokardinfarkt	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	12	5	0	1	1	1	4	0	0
Reanimation	13	5	1	0	0	2	5	0	0
Dekompensierte Herzinsuffizienz	10	0	0	1	2	1	5	0	0
Vorhofflimmern postoperativ	14	4	1	1	1	0	6	0	1
Apoplex	4	1	0	0	0	0	2	0	1
Lungenembolie	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	15	4	0	1	1	0	8	1	0
SIRS	2	0	0	0	0	0	2	0	0
Multiorganversagen	7	2	1	0	1	0	3	0	0
Fieberhafter Infekt	62	25	8	1	4	5	17	1	1
Akutes Nierenversagen	13	5	0	0	1	0	7	0	0
Intensivaufenthalt	351	109	21	9	4	22	168	12	6
Bluttransfusion	130	63	5	6	1	9	33	12	1

Legende: MACE: Major Adverse Cardiac Events (= Tod, Myokardinfarkt, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation oder dekompenzierte Herzinsuffizienz); *kardialer Tod* = Tod durch Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

Von den verstorbenen 37 Studienteilnehmern (= 3,8%) war dies 15-mal (= 1,5%) durch Herzkreislaufversagen bedingt, wovon es sich bei 10 Teilnehmern um einen Tod kardialer Ursache (Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem) handelte. Fünfmal führten Tumorerkrankungen (akute lymphatische Leukämie, Bronchialkarzinom, Harnblasenkarzinom, Zungengrundkarzinom und Rektumkarzinom) zum Tode. Elf Patienten verstarben an einer Infektion, zwei an einer Blutung, einer an einer Mesenterialischämie und einer an einem Multiorganversagen. Bei zwei Verstorbenen wurde keine Todesursache angegeben. Die genauen Todesursachen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

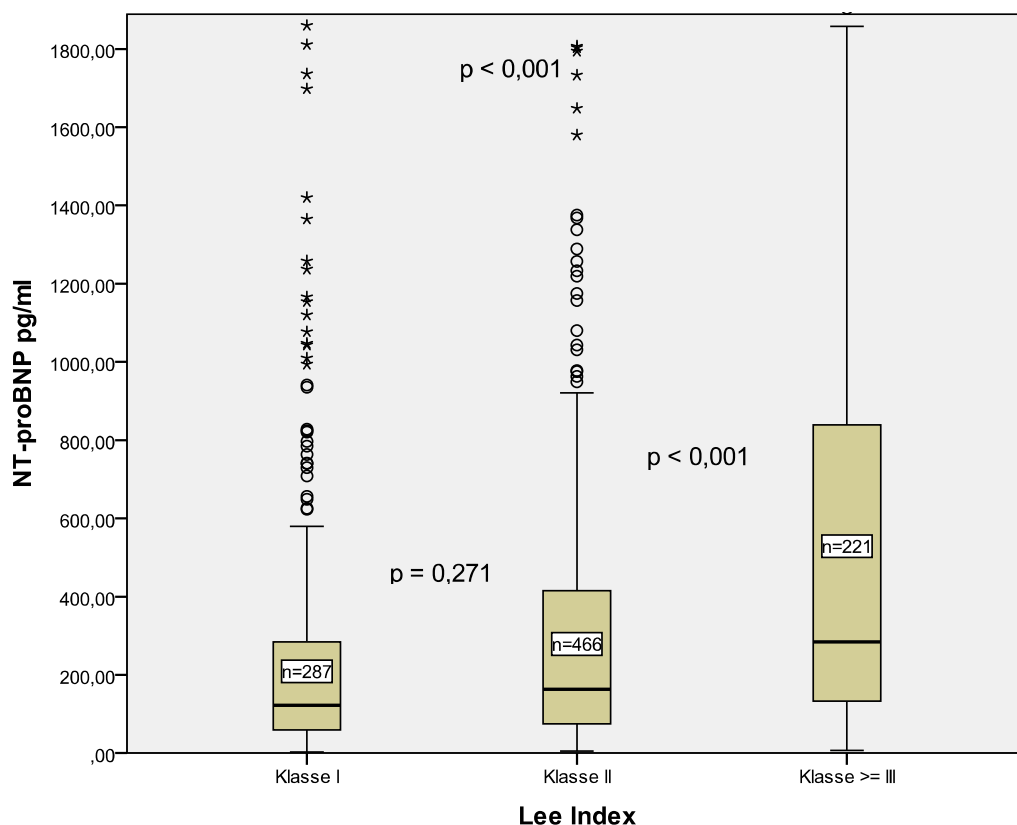
Tabelle 5: Todesursachen der Studienteilnehmer

<i>Todesursache</i>	<i>Anzahl</i>
Herzkreislaufversagen, davon	15
Asystolie	5
Linksherzversagen	1
Rechtsherzversagen	1
Progrediente kardiale Globalinsuffizienz	1
Hämorrhagischer Schock	1
Myokardinfarkt	1
Lungenödem/ Lungenembolie	1
Nicht näher bezeichnet	4
Sepsis	10
Multiorganversagen	1
Pneumonie	1
Intrazerebrales Hämatom	1
Gastrointestinale Blutung	1
Mesenterialischämie	1
Malignom	5
unbekannt	2

3.3. NT-proBNP in Abhängigkeit von OP-Risiko und Anamnese

Die Patienten des Studienkollektivs wurden entsprechend ihres kardialen Risikos in die Gruppen Lee Index Klasse I, Lee Index Klasse II und Lee Index \geq Klasse III eingeteilt. Die medianen NT-proBNP-Konzentrationen in Klasse I betrugen 122,5 pg/ mL, in Klasse II 163,45 pg/ mL und 284,4 pg/ mL in Klasse \geq III. Die Unterschiede der Serum-NT-proBNP-Konzentrationen zwischen Lee Klasse I und Lee Klasse II sind nicht signifikant mit $p = 0,271$. Hochsignifikant sind dagegen die unterschiedlichen NT-proBNP-Konzentrationen zwischen Klasse I und Klasse \geq III sowie zwischen Klasse II und Klasse \geq III mit $p < 0,001$. Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung.

Abbildung 4: NT-proBNP-Konzentrationen in den verschiedenen Klassen des Lee Revised Cardiac Risk Index



Erhöhte NT-proBNP-Werte konnten in dieser Studie für Alter > 75 Jahre, symptomatische Herzinsuffizienz, bekanntes Vorhofflimmern und insulinpflichtigen Diabetes mellitus gefunden werden. Dagegen wurden niedrigere Konzentrationen bei Frauen, adipösen Studienteilnehmer und der jeweiligen Einnahme von ACE-Hemmern/ AT-Rezeptor-

Antagonisten, Betablockern oder Diuretika gemessen. Diese Unterschiede waren bis auf Adipositas, weibliches Geschlecht und bekanntes Vorhofflimmern signifikant. Die genauen Werte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Mediane NT-proBNP-Konzentrationen bei verschiedenen Anamneseparametern

Anamnesepunkte	NT-proBNP in pg/mL (Median)		Signifikanz
	ja	nein	
Alter >75 Jahre	388,6 (n=355)	134,6 (n=553)	<0,001
Weibliches Geschlecht	169,4 (n=343)	182,8 (n=531)	0,295
Symptomatische Herzinsuffizienz	234 (n=313)	157 (n=659)	<0,001
Bekanntes Vorhofflimmern	530,6 (n=70)	127,8 (n=901)	0,482
NIDDM	125,1 (n=181)	140,3 (n=791)	0,19
IDDM	258,3 (n=75)	128,9 (n=898)	<0,001
BMI >30	125,85 (n=229)	140,3 (n=572)	0,903
β-Blocker allein	126,3 (n=127)	174,2 (n=847)	0,003
ACE-Hemmer/ AT-R-Blocker allein	134,5 (n=207)	182,8 (n=767)	0,013
Diuretika allein	252,6 (n=69)	167,7 (n=905)	0,037

Legende: NIDDM: nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus; IDDM: insulinpflichtiger Diabetes mellitus; BMI: Body Mass Index

3.4. NT-proBNP und postoperative Ereignisse

Tabelle 7 stellt in absteigender Reihenfolge die medianen NT-proBNP-Konzentrationen für die einzelnen klinischen Endpunkte dar.

Signifikante Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte MACE, MACE mit Apoplex, MACE mit Apoplex und Vorhofflimmern, MACE mit lebensbedrohlichem Ereignis (= SIRS, Sepsis oder Multiorganversagen), MACE mit lebensbedrohlichem Ereignis und akutem Nierenversagen, Gesamtmortalität, Kammerflimmern/ Kreislauftinsuffizienz, kardiopulmonale Reanimation, Sepsis, akutes Nierenversagen und Intensivbehandlung erforderlich.

Keine signifikanten Unterschiede konnten bei den NT-proBNP-Werten der Endpunkte Apoplex, SIRS, dekompensierte Herzinsuffizienz, fieberhafter Infekt, Multiorganversagen, postoperatives Vorhofflimmern und Lungenembolie gezeigt werden.

Tabelle 7: Mediane NT-proBNP-Konzentrationen bei verschiedenen Endpunkten

Endpunkte	NT-proBNP in pg/mL (Median)		Sig.
	ja	nein	
Apoplex	821,1 (n=4)	169,4 (n=970)	0,124
Kardialer Tod	504,3 (n=10)	168 (n=964)	0,003
Tod	490,0 (n=37)	163,4 (n=937)	<0,001
Sepsis	481,4 (n=15)	168,0 (n=959)	0,013
MACE	468,0 (n=45)	162,7 (n=929)	<0,001
MACE mit Apoplex	468,0 (n=49)	162,3 (n=925)	<0,001
MACE mit lebensbedrohlichem Ereignis und Akutem Nierenversagen	440,0 (n=72)	160,6 (n=902)	<0,001
MACE mit Apoplex und Vorhofflimmern	433,0 (n=59)	162,7 (n=915)	<0,001
Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	433,0 (n=13)	167,4 (n=961)	0,003
Reanimation	433,0 (n=13)	167,4 (n=961)	0,002
SIRS	428,0 (n=2)	170,7 (n=972)	0,735
MACE mit lebensbedrohlichem Ereignis	427,5 (n=68)	162,4 (n=906)	<0,001
Dekompensierte Herzinsuffizienz	387,0 (n=10)	168,9 (n=964)	0,099
Akutes Nierenversagen	305,4 (n=14)	168,0 (n=960)	0,007
Intensivbehandlung erforderlich	205,0 (n=351)	154,7 (n=618)	0,011
Fieberhafter Infekt	197,0 (n=62)	168,0 (n=912)	0,2
Multiorganversagen	176,5 (n=7)	170,1 (n=967)	0,337
Vorhofflimmern postoperativ	136,2 (n=14)	170,7 (n=960)	0,482
Lungenembolie	112,6 (n=2)	170,7 (n=972)	0,413

Sig.: Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test; kardialer Tod = Asystolie, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Myokardinfarkt, Lungenödem; MACE: Tod, Myokardinfarkt, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, Reanimation, dekompensierte Herzinsuffizienz; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; Lebensbedrohliches Ereignis: SIRS, Sepsis und Multiorganversagen

3.4.1. MACE

Das Ereignis MACE stellt einen übergeordneten Endpunkt der Einzelereignisse Tod, Myokardinfarkt, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation und dekompenzierte Herzinsuffizienz dar. Die medianen NT-proBNP-Konzentrationen bei Vorhandensein von MACE betragen 468 pg/ mL gegenüber 163 pg/ mL, wenn kein MACE vorliegt. Dies ist hochsignifikant mit $p < 0,001$. Die AUC beträgt 0,721 (95% Konfidenzintervall 0,65-0,792) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Für beide Gruppen bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich Geschlecht (78% der MACE bei Männern, $p = 0,02$), anamnestischer KHK (bei MACE 53% vs. 23% bei kein MACE, $p < 0,001$), symptomatische Herzinsuffizienz = NYHA \geq II (bei MACE 51% vs. 31% bei kein MACE, $p = 0,005$), symptomatische Angina Pectoris = CCS \geq II (bei MACE 22% vs. 10% bei kein MACE, $p = 0,01$) und der Lee-Klasse \geq III (47% bei MACE vs. 22% bei kein MACE, $p < 0,001$). Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich für das Alter, anamnestische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, die Einnahme von β -Blockern, Durchführung einer Hochrisiko-Operation und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Abbildung 5: Boxplot MACE

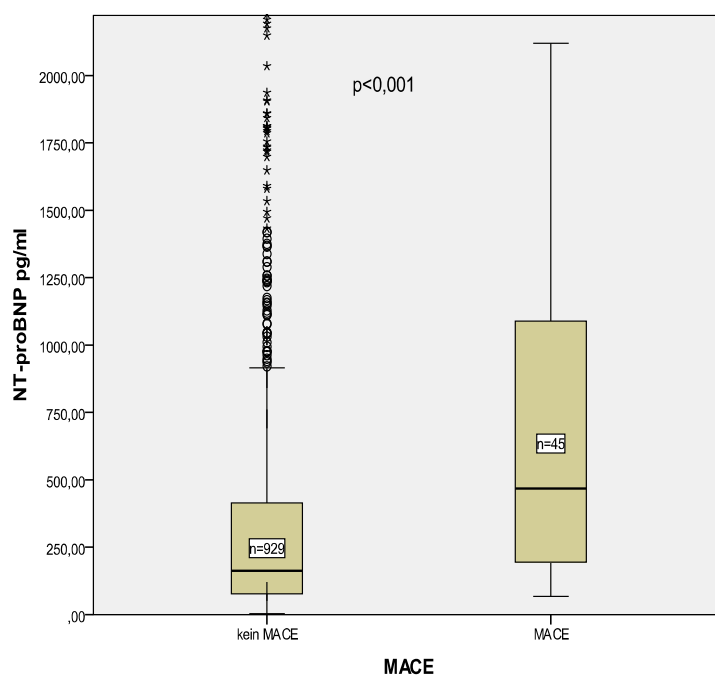
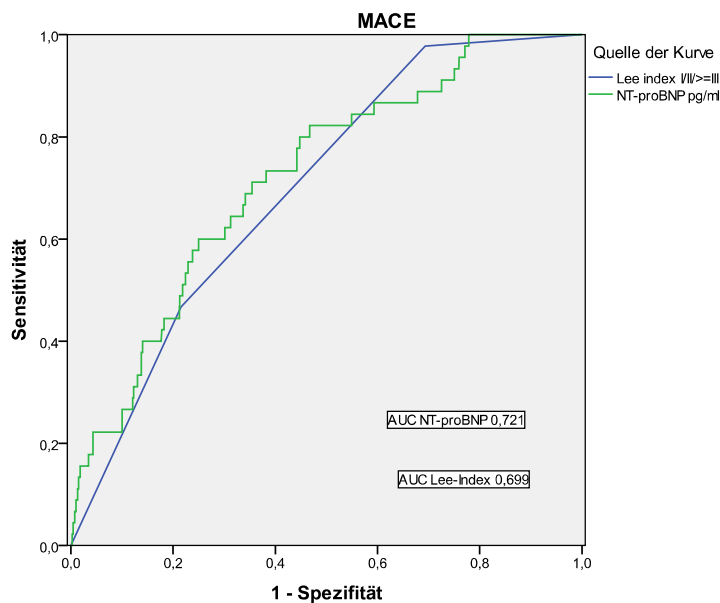


Abbildung 6: Receiver operating characteristic curves MACE



3.4.2. Gesamtmortalität und Tod kardialer Genese

Bei verstorbenen Studienteilnehmern betragen die medianen NT-proBNP-Konzentration 490 pg/ mL gegenüber 163 pg/ mL, wenn das Ereignis Gesamtmortalität nicht auftritt. Diese Konzentrationsunterschiede sind hochsignifikant mit $p < 0,001$. Die AUC beträgt 0,749 (95% Konfidenzintervall 0,678-0,82) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Für beide Gruppen bestehen signifikante Unterschiede in Bezug auf Geschlecht (77% der Toten sind männlich, $p = 0,043$), vorbestehende KHK (49% bei Tod vs. 24% bei kein Tod, $p = 0,001$), symptomatische Angina Pectoris (22% bei Tod vs. 10% bei kein Tod, $p = 0,028$) und Lee-Klasse \geq III (46% bei Tod vs. 22% bei kein Tod, $p < 0,001$). Für die Endpunkte Alter, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz, die Einnahme von β -Blockern, Hochrisiko-Operation und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man nur die 10 Studienteilnehmer, die an einer kardialen Ursache (Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem) verstorben sind, liegen die medianen NT-proBNP-Werte mit 504,3 pg/ mL noch über denen der Gesamtmortalität versus 168 pg/ mL, wenn sich kein kardialer Tod ereignete. Diese Gruppenunterschiede sind signifikant mit $p = 0,003$. Die AUC für kardialen Tod erhöht sich auf 0,773 (95% Konfidenzintervall 0,583-0,842) gegenüber der Gesamtmortalität. Wiederum besteht kein

signifikanter Unterschied zur AUC des Lee-Index. Für beide Gruppen ergeben sich signifikante Unterschiede in Bezug auf Z.n. Apoplex (30% bei kardialen Tod vs. 8,7% bei kein kardialer Tod, $p = 0,019$), pAVK (35% bei kardialen Tod vs. 19,1% bei kein kardialer Tod, $p = 0,018$), aktiver Nikotinabusus (60% bei kardialen Tod vs. 24% bei kein kardialer Tod, $p = 0,01$), familiäre Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen (50% bei kardialen Tod vs. 0,5% bei kein kardialer Tod, $p = 0,011$) und Lee-Klasse \geq III (50% bei Tod vs. 22,4% bei kein Tod, $p = 0,012$).

Abbildung 7a: Boxplot Gesamtmortalität

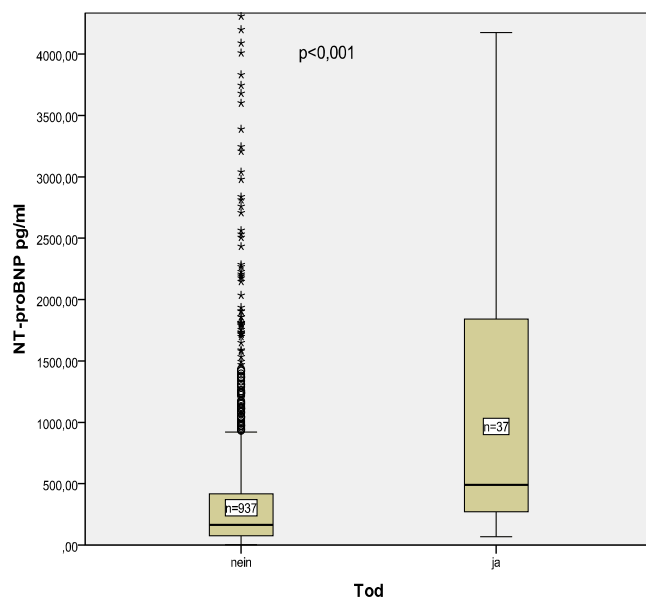


Abbildung 7b: Boxplot kardialer Tod

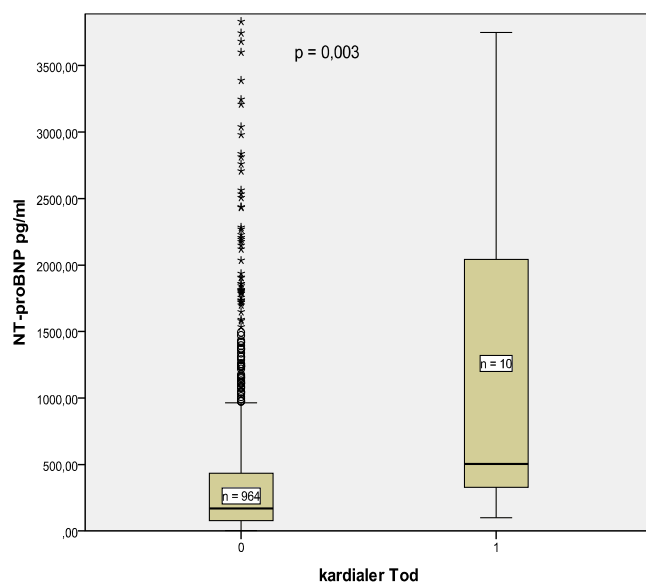


Abbildung 8a: Receiver operating characteristic curves Gesamtmortalität

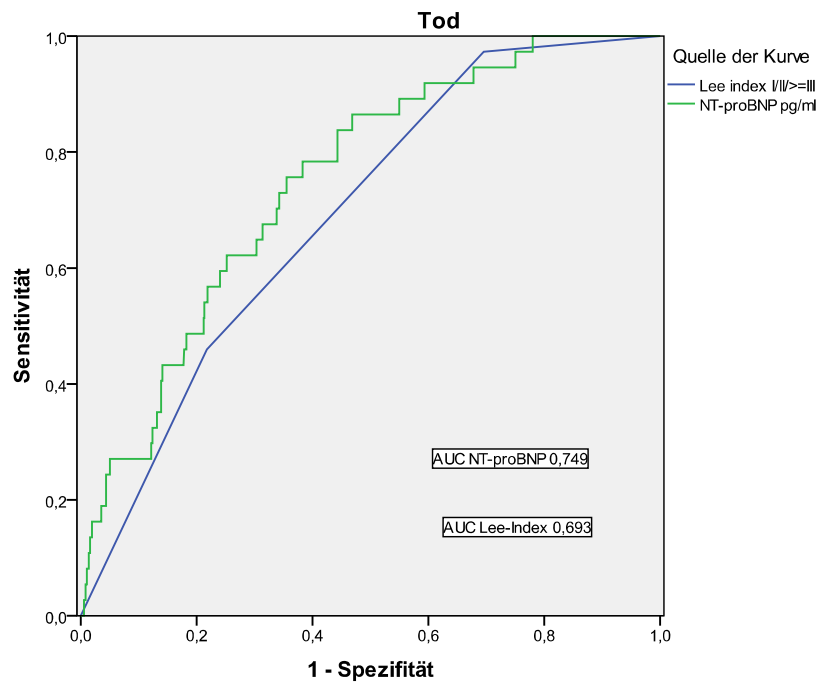
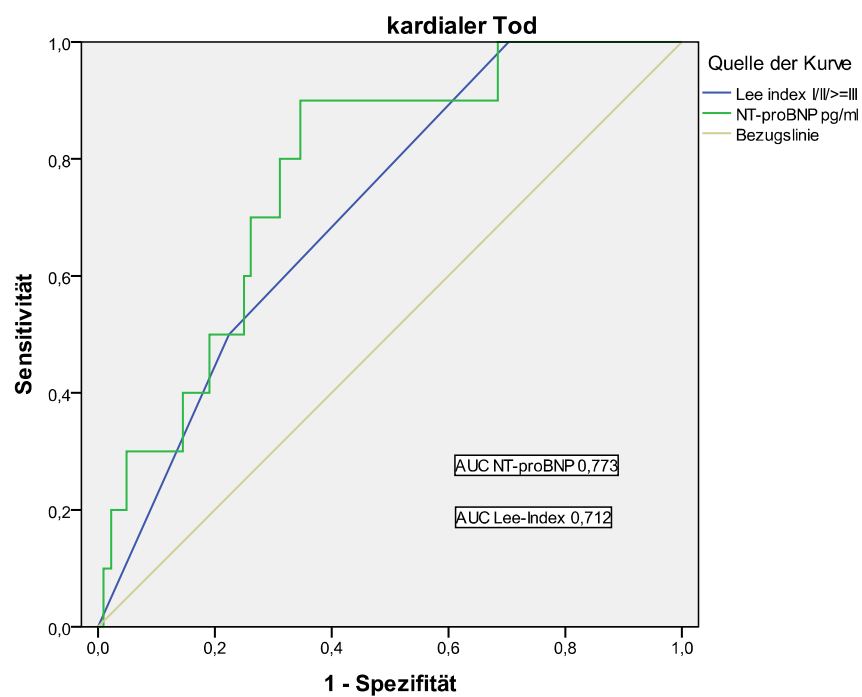


Abbildung 8b: Receiver operating characteristic curves kardialer Tod



3.4.3. Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand

Der mediane NT-proBNP-Wert bei Studienteilnehmern, die perioperativ ein Kammerflimmern bzw. einen Kreislaufstillstand boten, ist 433 pg/ mL versus 167 pg/ mL, wenn dieses Ereignis nicht vorliegt. Diese Konzentrationsunterschiede sind signifikant mit $p = 0,003$. Die AUC beträgt 0,735 (95% Konfidenzintervall 0,623-0,85) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Für beide Gruppen bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich insulinpflichtigem Diabetes mellitus (31% für Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand vs. 7%, wenn dieses Ereignis nicht auftrat, $p = 0,002$) und Lee-Klasse \geq III (62% für Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand vs. 22% bei Nichtauftreten, $p = 0,003$). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für Alter, Geschlecht, anamnestische KHK und Niereninsuffizienz, Symptomatische Angina Pectoris oder Herzinsuffizienz, die präoperative Einnahme von β -Blockern, Durchführung einer Hochrisiko-Operation oder weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Abbildung 9: Boxplot Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand

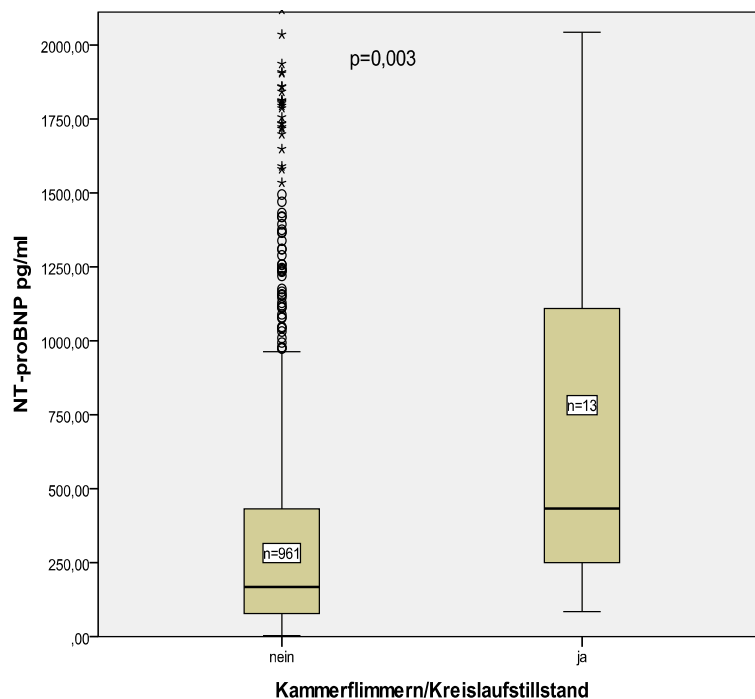
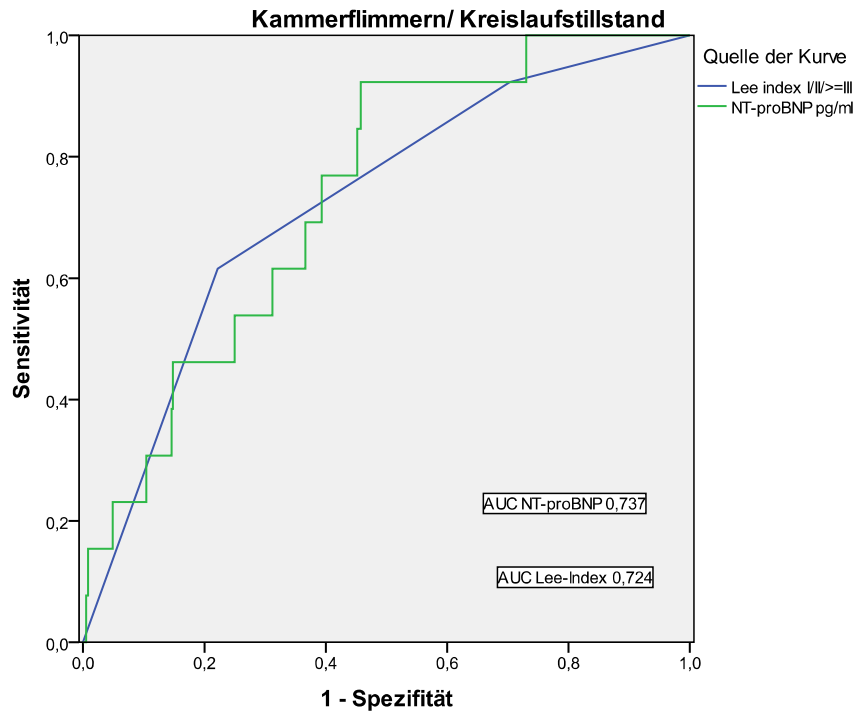


Abbildung 10: Receiver operating characteristic curves Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand



3.4.4. Kardiopulmonale Reanimation

Trat postoperativ das Ereignis kardiopulmonale Reanimation auf, waren die medianen NT-proBNP-Konzentrationen 433 pg/ mL versus 167 pg/ mL bei Nichtauftreten dieses Endpunktes. Die Konzentrationsunterschiede zwischen beiden Gruppen erweisen sich als signifikant mit $p = 0,002$. Die AUC ist 0,75 (95% Konfidenzintervall 0,645-0,855) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Innerhalb beider Gruppen ergeben sich signifikante Unterschiede bei symptomatischer Angina Pectoris (31% bei kardiopulmonaler Reanimation vs. 10% bei keiner kardiopulmonalen Reanimation, $p = 0,0018$), symptomatische Herzinsuffizienz (62% bei kardiopulmonaler Reanimation vs. 32% bei keiner kardiopulmonalen Reanimation, $p = 0,023$) und Durchführung einer Hochrisiko-Operation (85% bei kardiopulmonaler Reanimation vs. 52% bei keiner kardiopulmonalen Reanimation, $p = 0,021$). Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich für Alter, Geschlecht, vorbestehende KHK und Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, die präoperative Einnahme von β -Blockern, Lee-Klasse \geq III und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Abbildung 11: Boxplot kardiopulmonale Reanimation

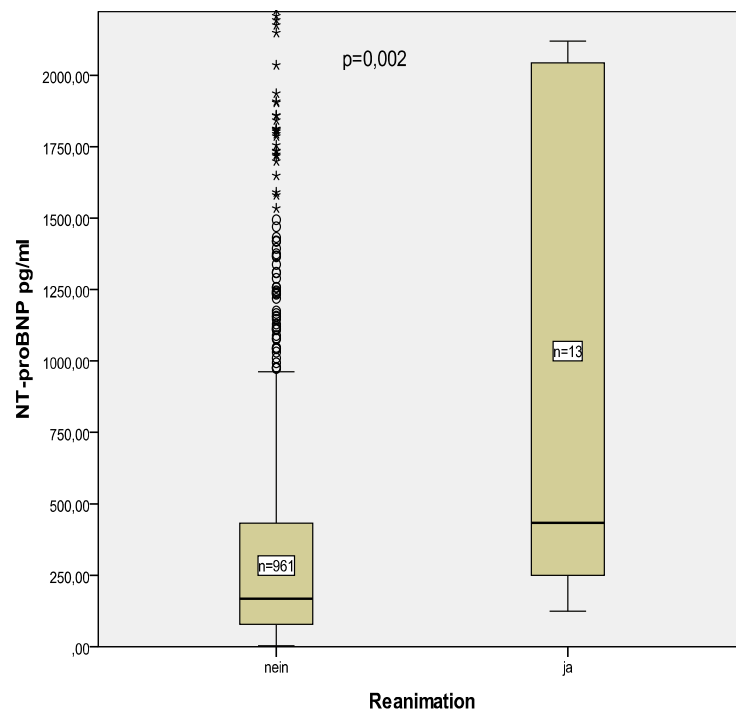
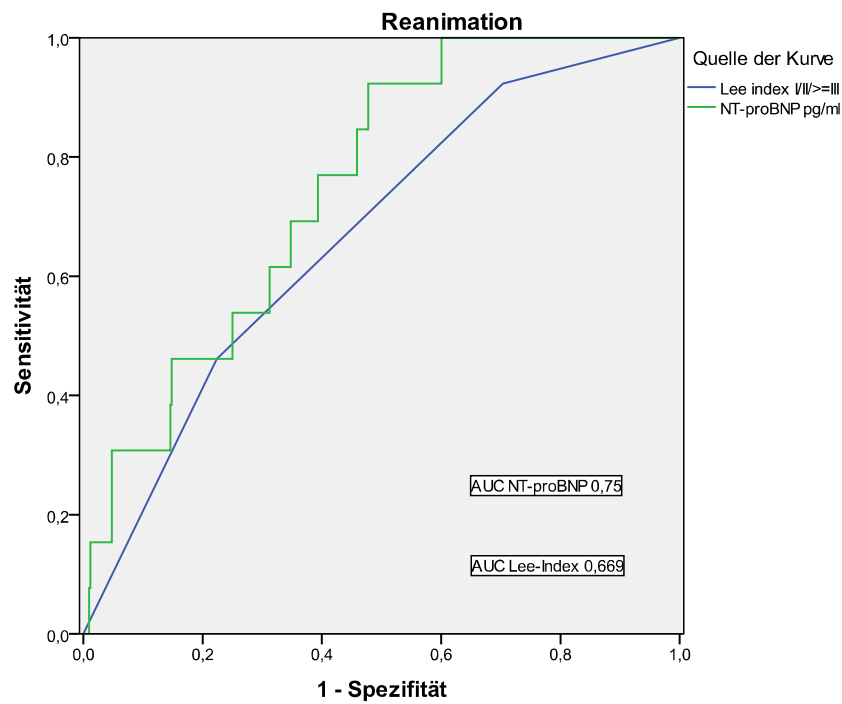


Abbildung 12: Receiver operating characteristic curves kardiopulmonale Reanimation



3.4.5. Dekompensierte Herzinsuffizienz

Mediane NT-proBNP-Werte von 387 pg/ mL wurden präoperativ bei Patienten gemessen, bei denen es perioperativ zur Dekompensation ihrer Herzinsuffizienz kam. Dem gegenüber lagen die medianen Werte bei 169 pg/ mL, wenn dieses Ereignis nicht auftrat. Die Unterschiede ergeben aber keine Signifikanz ($p = 0,099$). Die AUC beträgt 0,652 (95% Konfidenzintervall 0,476-0,827) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen dekompensierte Herzinsuffizienz und keine dekompensierte Herzinsuffizienz ergeben sich für die Anamneseparameter KHK (70% vs. 24%, $p = 0,001$), symptomatische Herzinsuffizienz (70% vs. 32%, $p = 0,01$), symptomatische Angina Pectoris (40% vs. 10%, $p = 0,003$) und Lee-Klasse \geq III (60% vs. 22%, $p = 0,01$). Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich hingegen für Alter, Geschlecht, vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, präoperative Therapie mit β -Blockern, Hochrisiko-Operation und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Betrachtet man nur die Studienteilnehmer, die Symptome einer Herzinsuffizienz zeigten, konnte auch kein signifikanter Unterschied in den medianen präoperativen NT-proBNP-Werten zwischen den Patienten, deren Herzinsuffizienz dekompensierte, und denen, deren Herzinsuffizienz nicht dekompensierte,, festgestellt werden (447 pg/ mL versus 213 pg/ mL; $p = 0,248$ im Mediantest).

Abbildung 13: Boxplot dekompensierte Herzinsuffizienz

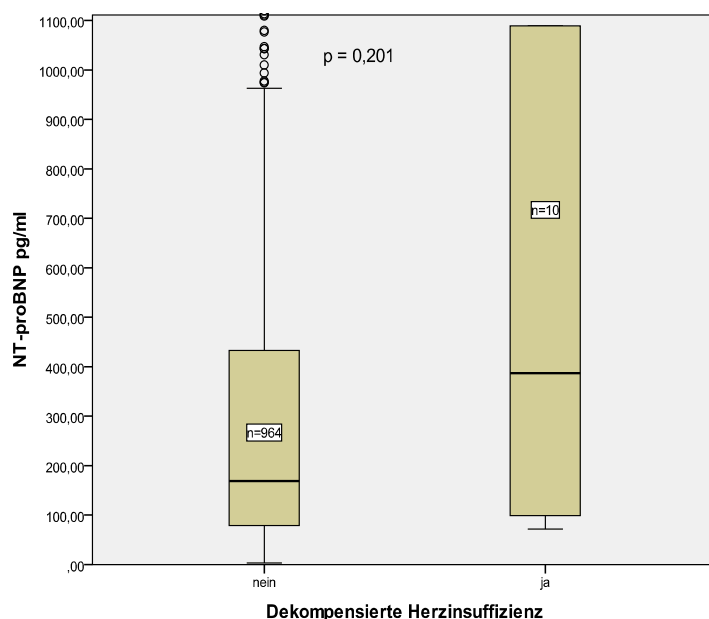
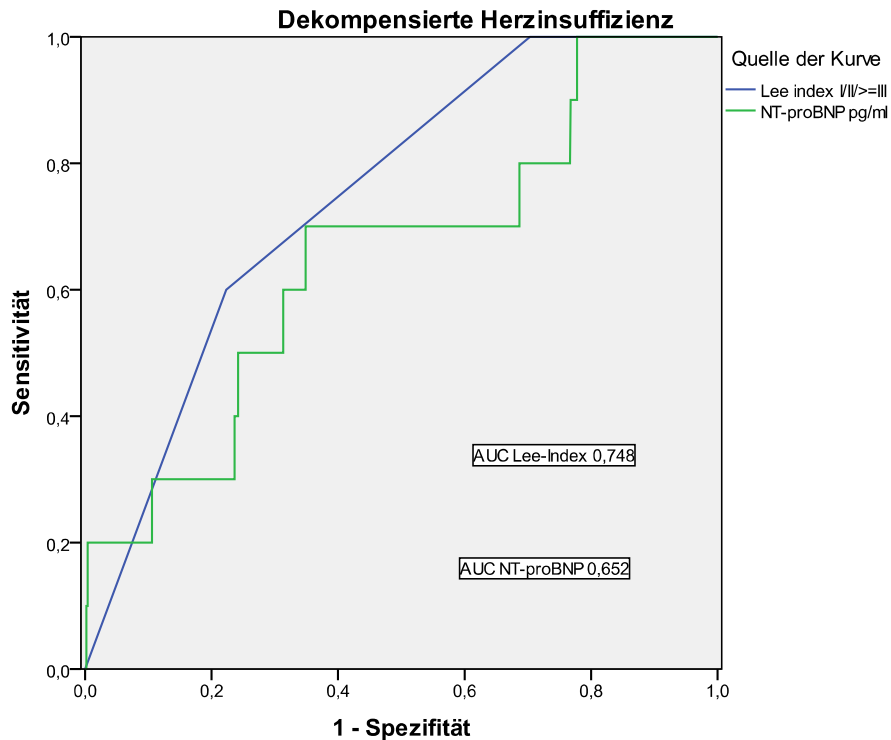


Abbildung 14: Receiver operating characteristic curves dekompensierte Herzinsuffizienz



3.4.6. Apoplex

Die medianen NT-proBNP-Konzentration bei Vorhandensein des Ereignisses zerebraler Insult betragen 821 pg/ mL gegenüber 169 pg/ mL, wenn sich kein Apoplex ereignete. Diese Unterschiede sind statistisch aber nicht signifikant mit $p = 0,124$. Die AUC beträgt 0,723 (95% Konfidenzintervall 0,487-0,958) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergeben sich für das Alter: 75% der Patienten, die einen zerebralen Insult erlitten, waren > 75 Jahre vs. 20%, $p = 0,006$ und vorbestehende Niereninsuffizienz (50% bei Apoplex vs. 9% bei kein Apoplex, $p = 0,005$). Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich für Geschlecht, anamnestische KHK, symptomatische Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris, Diabetes mellitus, Durchführung einer Hochrisiko-Operation, präoperative Einnahme von β -Blockern und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Abbildung 15: Boxplot Apoplex

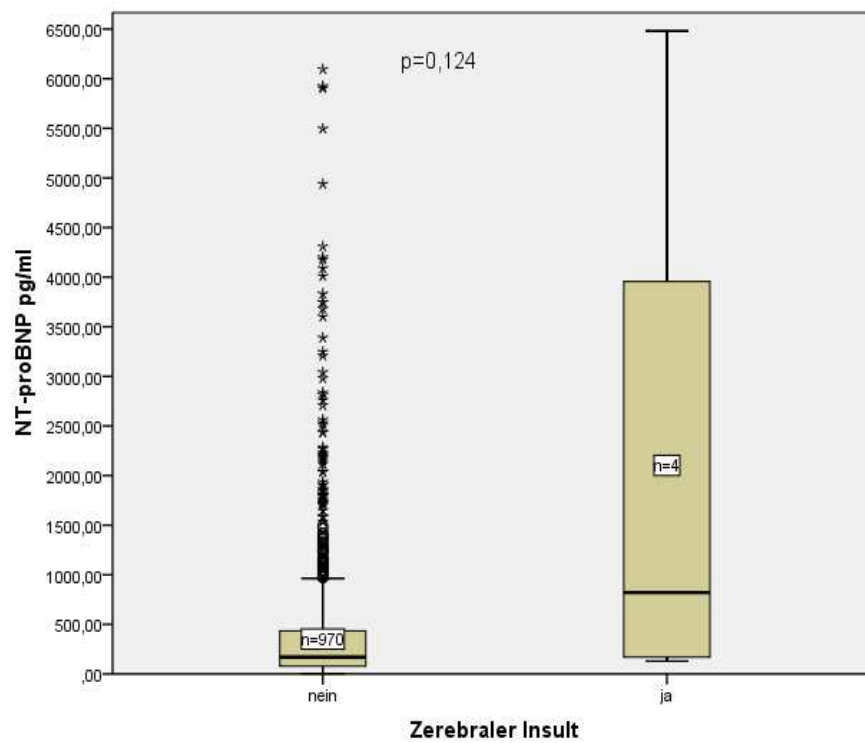
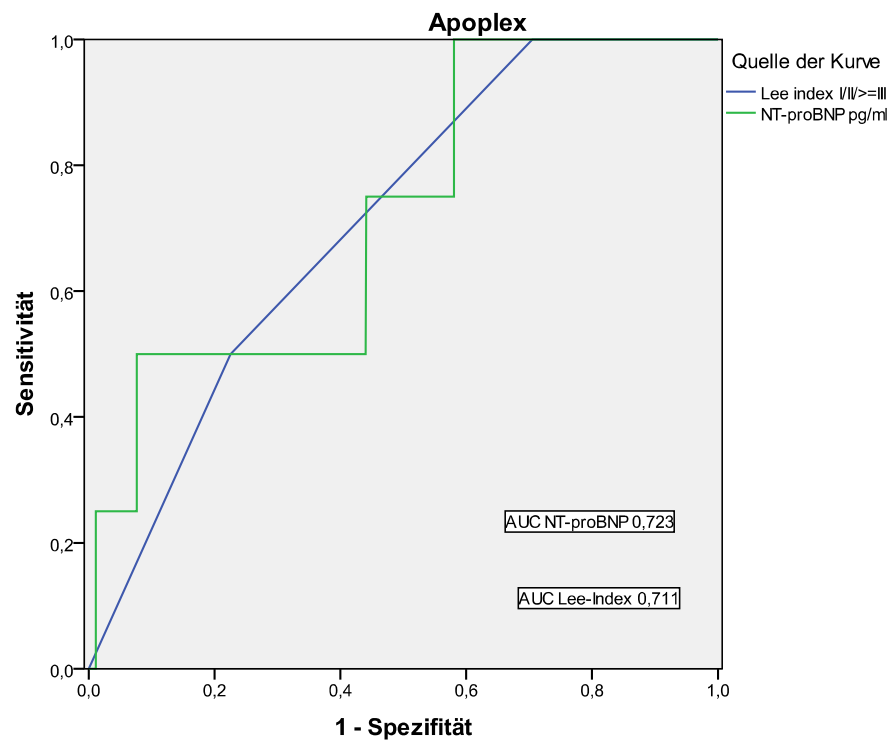


Abbildung 16: Receiver operating characteristic curves Apoplex



3.4.7. Sepsis

Bei postoperativem Auftreten einer Sepsis in dieser Studie lagen die medianen NT-proBNP-Werte vor der Operation bei 481 pg/ mL. Ereignete sich dieser Endpunkt nicht, lagen die Werte bei 168 pg/ mL. Diese Konzentrationsunterschiede sind signifikant mit $p = 0,013$. Die AUC beträgt 0,687 (95% Konfidenzintervall 0,559-0,816) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Signifikante Unterschiede für das Auftreten einer Sepsis ergeben sich für das Geschlecht (93%, der Patienten die septisch wurden, waren männlich vs. 60% in der anderen Gruppe, $p = 0,009$), eine vorbestehende Niereninsuffizienz (29% bei Sepsis vs. 10% bei keiner Sepsis, $p = 0,014$), Nikotinabusus (50% bei Sepsis vs. 25% bei keiner Sepsis, $p = 0,03$), Durchführung einer Hochrisiko-Operation (80% bei Sepsis vs. 52% bei keiner Sepsis, $p = 0,033$) und Lee-Klasse \geq III (47% bei Sepsis vs. 22% bei keiner Sepsis, $p = 0,015$). Für Alter, anamnestische KHK, symptomatische Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris, Diabetes mellitus, präoperative β -Blocker-Therapie und Adipositas zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 17: Boxplot Sepsis

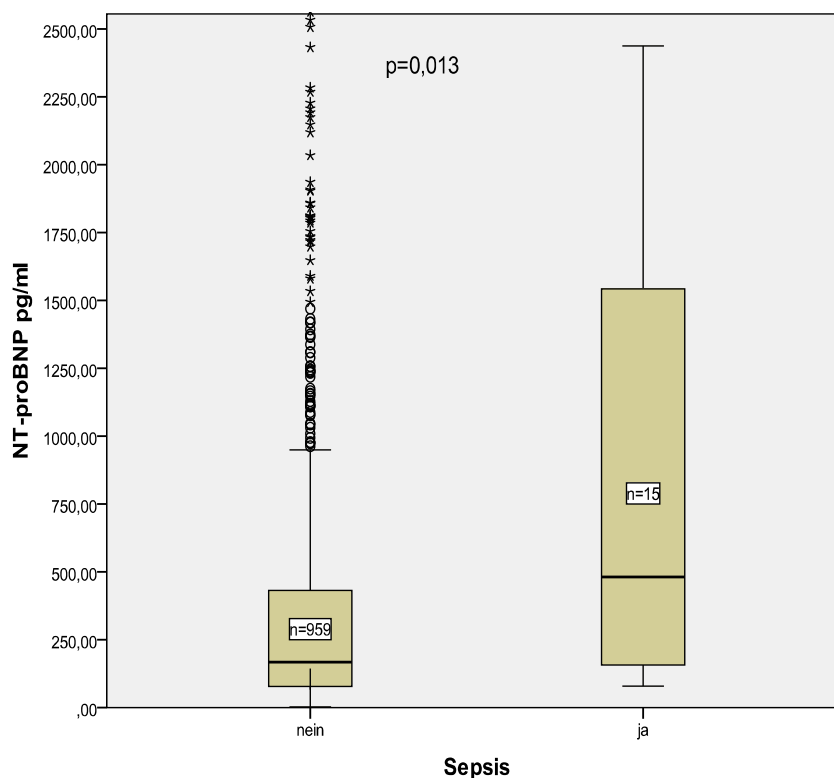
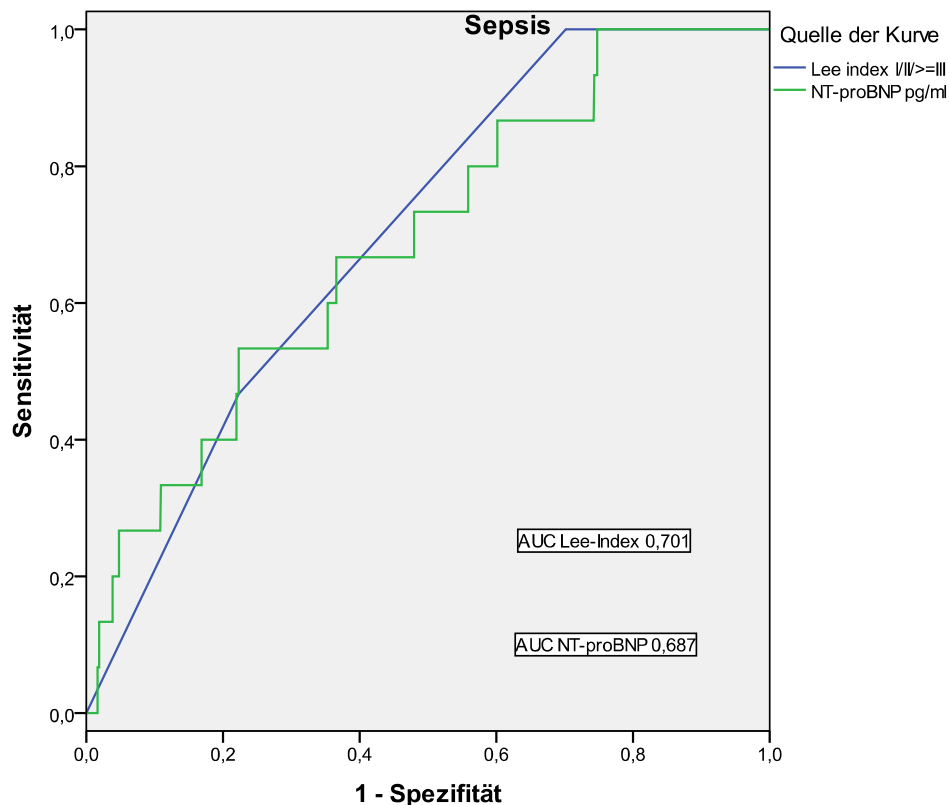


Abbildung 18: Receiver characteristic operating curves Sepsis



3.4.8. Akutes Nierenversagen

Der Endpunkt akutes Nierenversagen zeigte mediane NT-proBNP-Werte von 305 pg/ mL gegenüber 168 pg/ mL, wenn dieses Ereignis nicht auftrat. Diese Konzentrationsunterschiede sind signifikant mit $p = 0,007$. Die AUC ist 0,709 (95% Konfidenzintervall 0,599-0,82) und unterscheidet sich nicht signifikant von der AUC des Lee-Index.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen akutes Nierenversagen und kein akutes Nierenversagen ergeben sich für Alter > 75 Jahre (58% vs. 19%, $p = 0,001$), vorbestehende Niereninsuffizienz (29% vs. 9%, $p = 0,014$), Durchführung einer Hochrisiko-Operation (86% vs. 53%, $p = 0,013$) und Lee-Klasse \geq III (43% vs. 22 %, $p = 0,031$). Für die Anamneseparameter Geschlecht, KHK, symptomatische Herzinsuffizienz oder Angina Pectoris, präoperative Einnahme von β -Blockern und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 19: Boxplot Akutes Nierenversagen

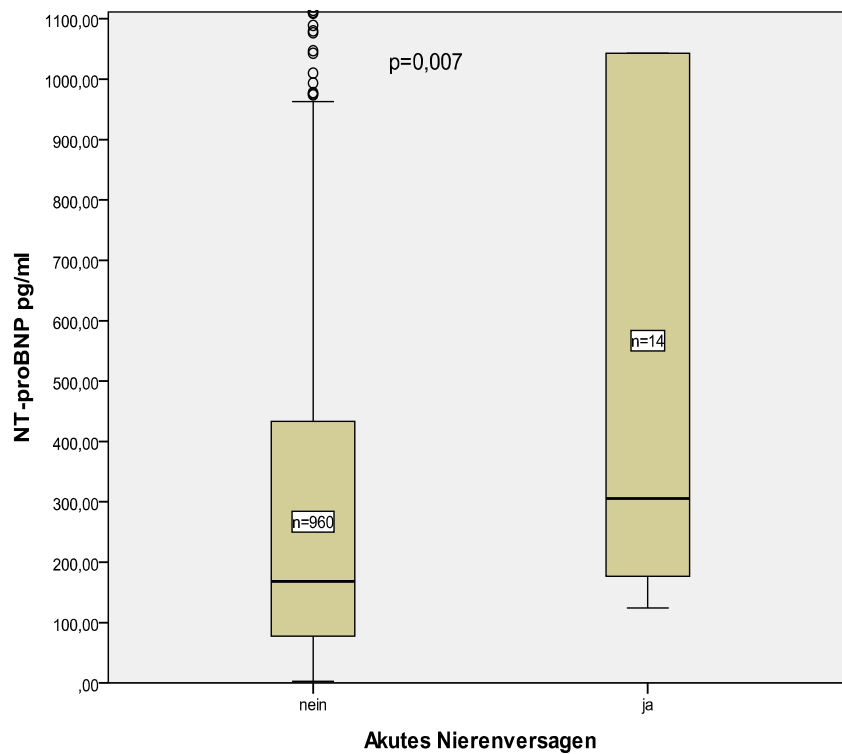
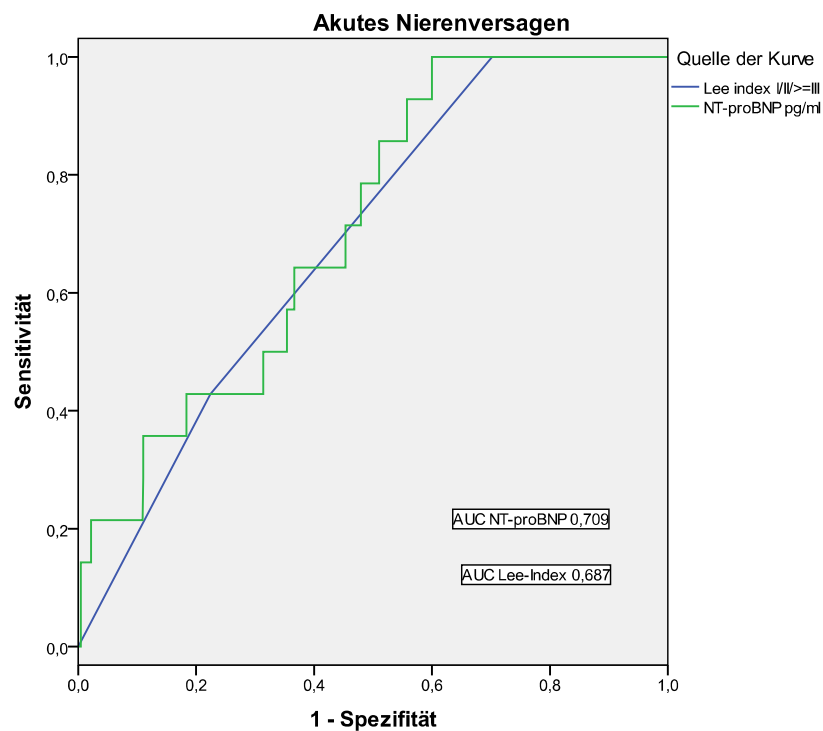


Abbildung 20: Boxplot Akutes Nierenversagen



3.5. Lee-Index und perioperative Komplikationen

Die Studie zeigt, dass Patienten, bei denen sich die perioperativen Ereignisse MACE ($p < 0,001$), Gesamtmortalität ($p < 0,001$), Tod kardialer Genese ($p = 0,012$), Kammerflimmern/Kreislaufstillstand ($p = 0,003$), kardiopulmonale Reanimation ($p = 0,023$), dekompenzierte Herzinsuffizienz ($p = 0,003$), Sepsis ($p = 0,004$) und akutes Nierenversagen ($p = 0,009$) ereignen, einer höheren Lee-Klasse zugeordnet worden sind.

Die AUC für den Endpunkt MACE beträgt 0,699 (95% Konfidenzintervall 0,632-0,765) bei $p < 0,001$ (siehe Abbildung 6). Für das Ereignis Gesamtmortalität ist die AUC 0,693 (95% Konfidenzintervall 0,618-0,767) bei $p < 0,001$ (siehe Abbildung 8a) bzw. steigt die AUC auf 0,712 (95% Konfidenzintervall 0,654-0,892), wenn man nur die Studienteilnehmer betrachtet, die einen Tod kardialer Ursache erlitten (siehe Abbildung 8b). Die AUC errechnet sich mit 0,724 (95% Konfidenzintervall 0,588-0,86) bei $p = 0,005$ für Kammerflimmern/Kreislaufstillstand (siehe Abbildung 10) und mit 0,669 (95% Konfidenzintervall 0,532-0,806) bei $p = 0,036$ für kardiopulmonale Reanimation (siehe Abbildung 12). Für den Endpunkt dekompenzierte Herzinsuffizienz ist die AUC 0,748 (95% Konfidenzintervall 0,623-0,873) bei $p = 0,007$ (siehe Abbildung 14). Die AUC errechnet sich mit 0,711 (95% Konfidenzintervall 0,507-0,915) bei $p = 0,145$ für das perioperative Auftreten eines zerebralen Insults (siehe Abbildung 16) und mit 0,701 (95% Konfidenzintervall 0,595-0,808) bei $p = 0,007$ für den Endpunkt Sepsis (siehe Abbildung 18). Für das Ereignis akutes Nierenversagen ist die AUC 0,687 (95% Konfidenzintervall 0,577-0,798) bei $p = 0,016$ (siehe Abbildung 20).

3.6. NT-proBNP zur Vorhersage postoperativer Ereignisse

3.6.1. Prädiktive Werte im Gesamtkollektiv

Für die oberste Tertile, Quartile und Quintile der NT-proBNP-Serumkonzentrationen zeigt Tabelle 8 die prädiktiven Werte sowie die Sensitivität und Spezifität der Endpunkte MACE, MACE mit Apoplex, Tod, kardiopulmonale Reanimation, Kammerflimmern/Kreislaufstillstand, Apoplex, dekompenzierte Herzinsuffizienz, Sepsis und Akutes Nierenversagen, während Tabelle 9 die Prävalenzen dieser Ereignisse darstellt.

Für MACE zeigen sich bei einem cut-off von 300 pg/ mL eine Sensitivität von 64,5%, eine Spezifität von 67,4%, ein positiver prädiktiver Wert von 8,7% und ein negativer prädiktiver Wert von 97,5%. Die Prävalenz für das Auftreten von MACE in dieser Studie beträgt 4,6%.

Für MACE mit Apoplex ist die Sensitivität bei einem Trennwert von 300 pg/ mL 63,3%, die Spezifität 67,5%, der positive prädiktive Wert 9,3% und der negative prädiktive Wert 97,2% bei einer a-priori-Wahrscheinlichkeit von 5%. Für den Endpunkt Tod zeigen sich eine Sensitivität von 67,6%, eine Spezifität von 67,2%, ein positiver prädiktiver Wert von 7,5% und ein negativer prädiktiver Wert von 98,1% für den cut-off 300 pg/ mL. Betrachtet man nur die Patienten, die an einer kardialen Ursache verstarben, erhöht sich die Sensitivität bei diesem Trennwert auf 80%, die Spezifität liegt bei 66,4%, der positive prädiktive Wert bei 2,4% und der negative prädiktive Wert bei 99,7% bei einer Prävalenz von 1%. Für die Endpunkte kardiopulmonale Reanimation und Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand sind die Sensitivitäten jeweils 61,5%, die Spezifitäten betragen 66,3%, die positiven prädiktiven Werte 2,4% und die negativen prädiktiven Werte 99,2% bei einer präoperativen NT-proBNP-Konzentration oberhalb der obersten Tertile. Die Prävalenzen der Ereignisse kardiopulmonale Reanimation und Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand errechnen sich mit jeweils 1,3%. Ausgehend von einer Trenngröße von NT-proBNP = 300 pg/mL ergibt sich für das Ereignis Zerebraler Insult eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 66%, ein positiver prädiktiver Wert von 0,6% und ein negativer prädiktiver Wert von 99,7% bei einer a-priori-Wahrscheinlichkeit von 0,4%. Bei einer NT-proBNP-Serumkonzentrationen von 300 pg/ mL zeigt sich eine Sensitivität von 60%, eine Spezifität von 66,2%, ein positiver prädiktiver Wert von 1,8% und ein negativer prädiktiver Wert von 99,5% bei einer Prävalenz von 1% für den Endpunkt dekompensierte Herzinsuffizienz. Das Auftreten einer Sepsis hat eine Sensitivität von 53,3%, eine Spezifität von 66,2%, einen positiven prädiktiven Wert von 2,4% und einen negativen prädiktiven Wert von 98,9% bei einem Trennwert von 300 pg/ mL. Die a-priori-Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis beträgt 1,5%. Betrachtet man den Endpunkt akutes Nierenversagen, errechnet sich für den cut-off 300 pg/ mL eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 66,1%, ein positiver prädiktiver Wert von 2,1% und ein negativer prädiktiver Wert von 98,9% bei einer Prävalenz von 1,4%.

Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität & prädiktive Werte der cut-off-Konzentrationen von NT-proBNP

Ergebnis	NT-proBNP (pg/mL)	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
MACE	>300	8,7	97,5	64,4	67,4
	>436	10,3	97,3	55,6	76,5
	>530	10,3	96,8	44,4	81,3
MACE mit Apoplex	>300	9,3	97,2	63,3	67,5
	>436	11,1	97,0	55,1	76,7
	>530	11,3	96,5	44,9	81,4
Tod (kardialer Tod)	>300	7,5 (2,4)	98,1 (99,7)	67,6 (80)	67,2 (66,4)
	>436	8,6 (2,1)	97,8 (99,3)	56,8 (50)	76,3 (75,3)
	>530	9,3 (2,6)	97,6 (99,4)	48,7 (50)	81,2 (80,4)
Kardiopulmonale Reanimation	>300	2,4	99,2	61,5	66,3
	>436	2,5	99,0	46,2	80,4
	>530	3,1	99,1	46,2	80,4
Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	>300	2,4	99,2	61,5	66,3
	>436	2,5	99,0	46,2	75,3
	>530	3,1	99,1	46,2	80,4
Apoplex	>300	0,6	99,7	50,0	66,0
	>436	0,8	99,7	50,0	75,2
	>530	1,0	99,7	50,0	80,2
Dekompensierte Herzinsuffizienz	>300	1,8	99,4	60,0	66,2
	>436	2,1	99,3	50,0	75,3
	>530	1,6	99,1	30,0	80,2
Sepsis	>300	2,4	98,9	53,3	66,2
	>436	3,3	99,0	53,3	75,5
	>530	3,1	98,9	40,0	80,4
ANV	>300	2,1	98,9	50,0	66,1
	>436	2,5	98,9	42,9	75,3
	>530	3,1	99,0	42,9	80,4

MACE = Auftreten von Tod, Herzinfarkt, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonaler Reanimation oder dekompensierter Herzinsuffizienz; *kardialer Tod* (Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem), ANV: Akutes Nierenversagen; PPV: positiver prädiktiver Wert; NPV: negativer prädiktiver Wert; *Oberste Tertile*: NT-proBNP = 300 pg/ mL; *oberste Quartile*: NT-proBNP = 436 pg/ mL; *oberste Quintile*: NT-proBNP = 530 pg/ mL

Tabelle 9: Prävalenzen der klinischen Endpunkte

Studienendpunkt	Prävalenz (%)
MACE mit Apoplex	5,0
MACE	4,6
Tod	3,8
Sepsis	1,5
Akutes Nierenversagen	1,4
Kardiopulmonale Reanimation	1,3
Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand	1,3
Kardialer Tod	1,0
Dekompensierte Herzinsuffizienz	1,0
Apoplex	0,4

Eine Darstellung der Stärke des Zusammenhanges der klinischen Endpunkte und der präoperativen NT-proBNP-Serumkonzentrationen für NT-proBNP oberhalb der höchsten Tertile, Quartile bzw. Quintile liefert Tabelle 10.

Tabelle 10: Odds Ratios für klinische Endpunkte in Abhängigkeit der NT-proBNP-Perzentilen

Endpunkt		Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
MACE	NTproBNP > 300 pg/mL	0,003	1,11	1,04-1,18
	KHK	0,003	2,68	1,41-5,10
	Malignom	0,008	2,44	1,26-4,73
	Lebererkrankung	0,011	4,22	1,39-12,77
	Symptomatische AP	0,021	2,49	1,14-5,42
	pAVK	0,023	2,25	1,12-4,52
MACE mit Apoplex	NTproBNP > 300 pg/mL	0,001	1,11	1,05-1,18
	Symptomatische AP	0,038	2,15	1,04-4,40
	KHK	0,001	2,9	1,58-5,20
Tod	NTproBNP > 300 pg/mL	0,001	1,14	1,06-1,22
	KHK	0,031	2,14	1,07-4,28
	Z.n. Apoplex	0,041	2,42	1,07-4,28
Kardialer Tod	NTproBNP > 300 pg/mL	0,007	1,242	1,061-1,453
	Familiäre Disposition	0,011	5,264	1,46-18,972
	Raucher	0,020	4,640	1,27-16,95
Kreislaufversagen	NTproBNP > 300 pg/mL	0,046	1,12	1,00-1,26
Kardiopulmonale Reanimation	NTproBNP > 300 pg/mL	0,06	1,11	0,99-1,25
	Symptomatische AP	0,041	3,52	1,06-11,71
MACE	NTproBNP > 436 pg/mL	0,001	2,96	1,55-5,67
	KHK	0,004	2,59	1,35-4,96
	Malignom	0,007	2,50	1,29-4,86
	Lebererkrankung	0,012	4,20	1,37-12,88
	Symptomatische AP	0,019	2,54	1,16-5,54
	pAVK	0,028	2,21	1,09-4,47
MACE mit Apoplex	NTproBNP > 436 pg/mL	<0,001	3,28	1,80-5,98
	KHK	0,001	2,79	1,53-5,09
	Symptomatische AP	0,037	2,18	1,05-4,51
Tod	NTproBNP > 436 pg/mL	<0,001	4,23	2,17-8,24
Sepsis	NTproBNP > 436 pg/ mL	0,016	3,52	1,26-9,81
Kardialer Tod	NTproBNP > 530 pg/mL	0,03	4,182	1,15-15,205
	Familiäre Disposition	0,008	5,97	1,601-22,259
	Raucher	0,015	5,094	1,374-18,889
	Z. n. Apoplex	0,037	4,551	1,094-18,929
Kreislaufversagen	NTproBNP > 530 pg/mL	0,025	3,52	1,17-10,61
Kardiopulmonale Reanimation	NTproBNP > 530 pg/mL	0,035	3,29	1,08-9,97
	Symptomatische AP	0,042	3,50	1,05-11,66
Akutes Nierenversagen	NTproBNP > 530 pg/ mL	0,039	3,08	1,06-8,98

MACE = Auftreten von Tod, Herzinfarkt, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonaler Reanimation oder dekompensierter Herzinsuffizienz; kardialer Tod = Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem KHK: Koronare Herzerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; symptomatische AP: symptomatische Angina Pectoris

3.6.2. Prädiktive Werte von NT-proBNP bei Lee-Klasse \geq III

Betrachtet man nur die 221 Studienteilnehmer (= 22,7%), die in Lee-Klasse \geq III eingeordnet worden sind, so waren 20,8% von ihnen weiblichen Geschlechts und 40,7% älter als 70 Jahre. 50% der Todesfälle kardialer Genese (n = 5), 46,7% der MACE (n = 21) und 46% der Gesamttodesfälle (n = 17) fielen in diese Gruppe. Die mediane NT-proBNP-Serumkonzentration liegt bei 284,4 pg/ mL gegenüber 144 pg/ mL in den Lee-Klassen $<$ III. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant mit $p < 0,001$. Für die Sensitivitäten, Spezifitäten, negativen und positiven prädiktiven Werte ergeben sich folgende Werte, die Tabelle 11 darstellt. Die Prävalenzen betragen 9,5% für MACE, 7,7% für die Gesamtmortalität und 4,5% für Tod kardialer Genese.

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der Trennwerte von NT-proBNP für Lee-Klasse \geq III

Ergebnis	NT-proBNP (pg/mL)	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
MACE	>300	12,1	93,0	61,9	53,0
	>436	14,3	93,4	57,1	64,0
	>530	12,9	92,1	42,9	69,5
Gesamtmortalität	>300	10,3	94,7	64,7	52,9
	>436	11,9	94,9	58,8	63,7
	>530	11,4	94,0	47,1	69,6
Kardialer Tod	>300	2,8	98,2	60,0	51,9
	>436	2,4	97,8	40,0	62,0
	>530	2,9	98,0	40,0	68,5

Kardialer Tod = Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem; PPV: positiver prädiktiver Wert; NPV: negativer prädiktiver Wert;
Oberste Tertile: NT-proBNP = 300 pg/ mL; oberste Quartile: NT-proBNP = 436 pg/ mL; oberste Quintile: NT-proBNP = 530 pg/ mL

Die Area under the curves für NT-proBNP betragen für MACE 0,624 (95% CI: 0,512-0,735), $p = 0,063$, für die Gesamtmortalität 0,664 (95% CI: 0,548-0,78), $p = 0,25$ und für den Tod kardialer Genese 0,577 (95% CI: 0,36-0,793), $p = 0,577$.

3.6.3. Prädiktive Werte von NT-proBNP bei Hochrisikoeingriffen

Bei Berechnung des Lee Revised Cardiac Index werden intraperitoneale, -thorakale, suprainguinale und gefäßchirurgische Eingriffe als Hochrisikoeingriffe angesehen. Demzufolge gab es im Rahmen dieser Studie 514 Hochrisikoeingriffe (= 52,8%), bei denen sich 27-mal MACE (= 5,3% bzw. 60% der Gesamtanzahl) ereigneten. Es gab 24 Todesfälle (= 4,7% bzw. 66,7 % der Gesamtzahl) und 8 Todesfälle kardialer Genese (= 1,56% bzw. 80% der Gesamtzahl). 30 % der Patienten waren weiblich und 36% über 70 Jahre alt. In den medianen NT-proBNP-Konzentrationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 12 stellt die Sensitivitäten, Spezifitäten, negativen und positiven prädiktiven Werte für die Endpunkte MACE, Gesamtmortalität und Tod kardialer Genese dar. Die Prävalenzen betragen 5,3% für MACE, 4,7% für die Gesamtmortalität und 1,6% für den Tod auf Grund kardialer Ursachen.

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der Trennwerte von NT-proBNP für Hochrisikoeingriffe

Ergebnis	NT-proBNP (pg/mL)	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
MACE	>300	9,3	97,0	62,9	66,1
	>436	10,9	96,6	51,9	76,4
	>530	11,3	96,3	44,4	80,7
Gesamtmortalität	>300	8,8	97,6	66,7	66,1
	>436	10,1	97,1	54,2	76,3
	>530	12,3	97,3	54,2	81,0
Kardialer Tod	>300	3,8	99,7	87,5	65,4
	>436	3,9	99,2	62,5	75,5
	>530	4,7	99,6	62,5	80,0

Kardialer Tod = Asystolie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Lungenödem; PPV: positiver prädiktiver Wert; NPV: negativer prädiktiver Wert;
Oberste Tertile: NT-proBNP = 300 pg/ mL; oberste Quartile: NT-proBNP = 436 pg/ mL; oberste Quintile: NT-proBNP = 530 pg/ mL

Die Area under the curves für NT-proBNP betragen für MACE 0,728 (95% CI: 0,644-0,812), $p < 0,001$, für die Gesamtmortalität 0,763 (95% CI: 0,68-0,846), $p < 0,001$ und für den Tod kardialer Genese 0,789 (95% CI: 0,645-0,934), $p = 0,005$.

4. Diskussion

4.1. Präoperative Risikostratifizierung

Die präoperative Abschätzung von peri- und postoperativen Komplikationen spielt in der Anästhesiologie eine große Rolle, wobei die Komplikationsrate zu allererst vom präoperativen Zustand des Patienten, von der Art des chirurgischen Eingriffs und von der Dringlichkeit der Operation abhängt. Zur Erkennung kardialer Risiken sind eine ausführliche Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung von entscheidender Bedeutung. Sie ermöglichen die erste und wichtigste Einteilung bezüglich perioperativer Risiken [53].

4.1.1. Klinische Prädiktoren für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Klassische Hochrisikofaktoren für das Auftreten perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen stellen ein Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen, eine instabile oder schwere Angina Pectoris, eine dekompensierte Herzinsuffizienz sowie symptomatische Herzrhythmusstörungen und Herzklappenfehler dar. Solche Hochrisikopatienten wurden allerdings in die gegenwärtige Studie nicht eingeschlossen. Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und Apoplex beeinflussen ebenfalls den perioperativen Verlauf (siehe Tabelle 13) [54].

Tabelle 13: Klinische Prädiktoren für erhöhtes perioperatives kardiales Risiko

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Geringes Risiko
Herzinfarkt, Bypass-OP, PCI < 6 Wochen, akute Koronarsyndrome	Herzinfarkt > 6 Wochen < 3 Monate; Bypass-OP, PCI > 6 Wochen < 3 Monate bzw. > 6 Jahre oder mit antianginöser Therapie	Herzinfarkt > 3 Monate, asymptomatisch, ohne Therapie; Bypass-OP, PCI > 3 Monate < 6 Jahre, asymptomatisch, ohne Therapie
Schwere Angina Pectoris (CCS-Grad III/ IV)	Milde Angina Pectoris (CCS-Grad I/ II)	Familiäres KHK-Risiko, Hypercholesterinämie, Rauchen
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Kompensierte Herzinsuffizienz, EF < 35%	Arterielle Hypertonie, Z.n. Apoplex
Höhergradige Herzrhythmusstörung	Diabetes mellitus	Herzrhythmusstörungen*, EKG-Veränderungen *
Höhergradige Herzklappenfehler	Niereninsuffizienz	Höheres Lebensalter

**Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder ventrikuläre Arrhythmien*

**EKG-Veränderungen wie Schenkelblockbilder, ST-/T-Veränderungen, Linksherzhypertrophie*

4.1.2. Operationsassoziiertes kardiales Risiko

Maßgeblich für das operationsassoziierte Risiko sind die Art der Operation sowie das damit einhergehende Ausmaß hämodynamischer Belastungen. Es kann eine Abstufung in drei Gruppen mit niedrigem (<1%), mittlerem (<5%) und hohem Risiko (>5%) für kardiale Komplikationen vorgenommen werden. Ein niedriges Risiko besteht für Endoskopien, oberflächliche Eingriffe, plastische und rekonstruktive Chirurgie, Katarakt- und Mammachirurgie. Ein mittleres Risiko für Karotisendarterektomie, Eingriffe an Kopf und Hals, neurochirurgische, orthopädische, intraperitoneale oder - thorakale Eingriffe und Prostatachirurgie. Ein hohes Risiko für große Notfalleingriffe bei älteren Menschen (abdominale/ thorakale Eingriffe, Eingriffe mit größeren Blutverlusten und Flüssigkeitsverschiebungen), Eingriffe an der Aorta, periphere Gefäßchirurgie und langandauernde Eingriffe mit größeren Blutverlusten und Flüssigkeitsverschiebungen [54,55].

4.1.3. Kardiale Risikoindices

Die Prädiktion perioperativer Komplikationen mittels Risikoscores ist zum Teil präziser als durch klinische Untersuchung von Ärzten. Außerdem stellen sie eine Hilfe für unerfahrene Mediziner dar, die es ihnen erlaubt, in der Beurteilung der kardialen Risikoparameter, der zu operierenden Patienten, fast so gut wie erfahrene Ärzte zu sein. Zu den bekanntesten Indizes gehören der Goldmann-Risikoindex, der modifizierte Detsky-Index und der revidierte kardiale Risikoindex nach Lee.

Viele chirurgische Patienten haben, begründet durch ihre zugrunde liegende Erkrankung (Arthrose, pAVK, Malignome), leider ein begrenztes körperliches Aktivitätsniveau. Dies führt dazu, dass sie vielleicht an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, aber durch ihre geringe körperliche Belastbarkeit keine Symptome entwickeln. Folglich haben Indices zur kardiovaskulären Risikoabschätzung nur eine mäßige Vorhersagekraft und es besteht Ungewissheit an ihrer Genauigkeit der Prädiktion perioperativer kardialer Komplikationen [17,18,55].

4.1.4. Lee revised cardiac risk index (RCRI)

Der Lee-Index wurde im Rahmen einer monozentrischen Studie an 4315 Patienten zwischen 1989 und 1994 evaluiert. Er eignet sich zur Vorhersage des perioperativen Auftretens von Myokardinfarkten, Lungenembolien, Kammerflimmern, primären Herzstillständen und kompletten Herzblöcken. Hierfür wurden sechs unabhängige Risikofaktoren für perioperative kardiale Komplikationen an Patienten > 50 Jahren, die sich einer elektiven, nicht kardiochirurgischen Operation unterzogen, ermittelt. Für die Anamnese folgender Punkte wird dann jeweils ein Punkt verteilt: Hochrisikoeingriff (intraperitoneale, -thorakale, suprainguinale, gefäßchirurgische Eingriffe), koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankung, präoperative Insulintherapie oder ein Nüchternblutzucker ≥ 7 mmol/L, präoperatives Serumkreatinin > 2 mg/ dL oder Dialysepflichtigkeit. Von einer koronararteriellen Erkrankung wurde dann ausgegangen, wenn sich der Patient mit Angina Pectoris Symptomatik vorstellte oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte angab. Die Patienten mit 0, 1, 2 oder mehr Risikofaktoren wurden den Klassen I, II, III und IV zugeordnet. Die Häufigkeit von Komplikationen beträgt 0,4% in Klasse I, 0,9% in Klasse II, 6,6 % in Klasse III und >11% in Klasse IV [55].

Tabelle 14: Lee revised cardiac risk index

Risikofaktor	Punkte
Anamnestische Koronare Herzerkrankung *	1
Anamnestische Herzinsuffizienz	1
Anamnestische zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Präoperatives Serumkreatinin > 2 mg/ dL oder Dialysebehandlung	1
Präoperative Insulintherapie oder Nüchternblutzucker > 7 mmol/ L	1
Hochrisikoeingriff (= intraperitoneale, -thorakale, suprainguinale, gefäßchirurgische Eingriffe)	1

* = Angina Pectoris Symptomatik oder Myokardinfarkt in Vorgeschichte

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der vorliegenden Studie, bei der in Klasse I einmal MACE auftrat (= 0,35%), in Klasse II sich 23-mal MACE ereignete (= 4,9%) und in Lee-Klasse \geq III 21-mal (= 9,5%).

In der Prädiktion perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen stellt sich dieser Index gegenüber anderen perioperativen Risikoscores überlegen dar, auch wenn er dadurch limitiert wird, dass keine Notfalloperationen und keine Patienten mit vermutetem Krankenhausaufenthalt < zwei Tagen mit einbezogen wurden [18,19]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die wenigstens drei Punkte im Lee-Index erreichten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen in den nächsten sechs Monaten haben, auch wenn sie nicht durch perioperative Ereignisse betroffen waren [56]. Britische Forscher konnten nachweisen, dass orthopädische Patienten in den Klassen ≥ 3 des RCRI mehr pulmonale, kardiovaskuläre, renale, neurologische sowie infektiöse Komplikationen und Wundheilungsstörungen aufwiesen, einhergehend mit einer längeren Rekonvaleszenzzeit. Zudem war ihr Krankenhausaufenthalt auch dann verlängert, wenn keine frühe postoperative Morbidität vorlag [57].

4.2. Klinische Interpretation von NT-proBNP-Werten

Alte Menschen und Frauen weisen erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen auf [64,65], was auf die hemmende Wirkung von freiem Testosteron, welches sich umgekehrt proportional zu NT-proBNP verhält, zurückgeführt werden könnte [66]. Kardiale Einflussgrößen, welche die Blutspiegel stark erhöhen, sind die symptomatische Herzinsuffizienz und die ersten zwei bis fünf Tage nach einem Myokardinfarkt [67], eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine erhöhte Vorhofgröße, eine verringerte linksventrikuläre Auswurfraction und Vorhofflimmern [22,64,67] sowie Erkrankungen der Herzklappen, zum Beispiel Aortenstenose [45,46].

Die Serumkonzentrationen werden zudem von einer Reihe extrakardialer Größen beeinflusst. Bei akutem wie chronischem Nierenversagen sind sie stark erhöht. Liegt die glomeruläre Filtrationsrate nur noch bei 15-29 mL/ min, werden fast fünffach höhere Serumkonzentrationen gemessen als bei glomerulären Filtrationsraten von 60-89 mL/ min [67]. Ab einer glomerulären Filtrationsrate < 30 mL/ min eignet sich NT-proBNP jedoch nicht mehr als Screeningmarker [68]. Pulmonale Erkrankungen, wie akute Dyspnoe, Lungenembolien oder COPD, führen zu erhöhten Serumspiegeln. Desweiteren haben auch endokrinologische und metabolische Krankheiten einen Einfluss. Erhöhte Werte wurden bei Patienten mit Hyperthyreodismus, Cushing-Syndrom, Primären Hyperaldosteronismus, Leberzirrhose mit Aszites, Subarachnoidalblutung, zerebralem Vasospasmus und Hirnödem gemessen [67,69], erniedrigte Werte dagegen bei Hypothyreodismus und Adipositas [67,70,71]. Gleiche oder nur leicht erhöhte Werte maß man bei Diabetes oder paraneoplastischen Syndromen [67]. Alle Schockformen führen in Folge biventrikulärer Dilatation und Hochregulierung der BNP-Gene durch Lipopolysaccharide und proinflammatorische Zytokine zu gesteigerter Freisetzung natriuretischer Peptide [69].

Auch Medikamente beeinflussen die NT-proBNP-Serumkonzentrationen: Reduktion durch Therapie mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorantagonisten und Diuretika, Anstieg durch alleinige Einnahme eines Betablockers [64].

Ebenfalls wird ein genetischer Einfluss auf die Plasmakonzentration vermutet [72].

Diese vielfältigen Einflussgrößen erschweren die Beurteilung der Markerkonzentration [64].

In dieser Studie weisen jedoch Männer im Gegensatz zu Frauen erhöhte NT-proBNP-Spiegel auf. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass diese in 19% eine chronische Lungenerkrankung aufweisen gegenüber 11,4% bei Frauen ($p = 0,003$) und in 12,2% anamnestisch eine Niereninsuffizienz angaben versus 6,5% bei Frauen ($p = 0,006$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern konnten bei den Anamneseparametern Alter, symptomatische Herzinsuffizienz, Dyspnoe, Adipositas, Vorhofflimmern, Lebererkrankung,

Diabetes mellitus, Stoffwechselerkrankung, Malignom sowie alleinige Einnahme von Betablockern, Diuretika oder ACE-Hemmern bzw. AT-Rezeptor-Antagonisten festgestellt werden.

Eine Ursache für die erniedrigten medianen NT-proBNP-Konzentrationen bei alleiniger Einnahme von Betablockern konnte nicht gefunden werden. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für die anamnestischen Parameter Alter, Geschlecht, Adipositas, Stoffwechselerkrankung, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Malignom, chronische Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und akute Dyspnoe. Leider wurde in dieser Studie bei dem Punkt Stoffwechselerkrankung nicht detailliert in Erkrankungen der Schilddrüse, des Kortisol- und Aldosteronstoffwechsels u.a. unterschieden, sodass hier eine mögliche Erklärung begründet liegen kann.

4.3. Vergleich von NT-proBNP und Lee-Index als Risikoprädiktoren

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass durch die präoperative Bestimmung der NT-proBNP-Serumkonzentration eine unabhängige Voraussage der postoperativen Komplikationen MACE, Gesamtmortalität und Tod kardialer Genese, kardiopulmonale Reanimation, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, Sepsis und akutes Nierenversagen bei nicht-kardiochirurgischen Operationen in Vollnarkose möglich ist. Während NT-proBNP über 300 pg/ mL einen unabhängigen Risikofaktor für alle Endpunkte darstellt, sind traditionelle Risikoprädiktoren oft stärker (z.B. Koronare Herzerkrankung für den Endpunkt Gesamtmortalität oder eine familiäre Disposition für Erkrankungen des Herzens für den Endpunkt kardialen Tod). Bei Serumkonzentrationen über 436 pg/ mL stellt NT-proBNP einen durchweg starken unabhängigen Risikofaktor dar und den stärksten für die Endpunkte Gesamtmortalität und Sepsis. Ab einem Messwert von über 530 pg/ mL stellt NT-proBNP den stärksten unabhängigen Risikoprädiktor für alle Endpunkte, außer kardialen Tod, mit Ausnahme des gleichstarken Risikofaktors symptomatische Angina Pectoris für den Endpunkt kardiopulmonale Reanimation dar. NT-proBNP über 530 pg/ mL ist zwar ein starker unabhängiger Risikoprädiktor für den Endpunkt kardialer Tod, doch sind die Risikofaktoren familiäre Disposition für kardiale Erkrankungen und aktiver Nikotinabusus hier stärker und der Z.n. Apoplex ist ein gleichstarker Faktor wie eine erhöhte NT-proBNP-Serumkonzentrationen (siehe Tabelle 10).

Eine Voraussage der Ereignisse dekompenzierte Herzinsuffizienz, Apoplex, Multiorganversagen, Lungenembolie, Vorhofflimmern, SIRS und fieberhafter Infekt war nicht möglich. Zwischen den Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden, und denen, die gleich aus dem Aufwachraum auf Normalstation verlegt wurden, gab es signifikante Unterschiede in den medianen NT-proBNP-Konzentrationen, doch handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um geplante Intensivbehandlungen, sodass dieses Ereignis nicht durch die präoperative NT-proBNP-Messung vorhergesagt werden kann.

Die positiv prädiktiven Werte eines erhöhten NT-proBNP unterscheiden sich für die verschiedenen Endpunkte, steigen aber jeweils mit zunehmenden Serumspiegeln an. Dennoch ist die Vorhersage perioperativer Komplikationen allein anhand der NT-proBNP-Spiegel nicht möglich.

Durch Vergleich der Areas under the curves der ROC-Analysen konnte keine Überlegenheit der präoperativen Bestimmung von NT-proBNP gegenüber dem Lee-Index in der Prädiktion der perioperativen Ereignisse MACE (Differenz zwischen den AUCs 0,0222; $p = 0,6311$), Gesamtmortalität (Differenz zwischen den AUCs 0,0567; $p = 0,2386$) und Tod kardialer Genese (Differenz zwischen den AUCs 0,0608; $p = 0,5546$), Kammerflimmern/ Kreislaufversagen (Differenz zwischen den AUCs 0,0923; $p = 0,8893$), kardiopulmonale Reanimation (Differenz zwischen den AUCs 0,0811; $p = 0,3678$), akutes Nierenversagen (Differenz zwischen den AUCs 0,022; $p = 0,7534$) und Sepsis (Differenz zwischen den AUCs 0,0142; $p = 0,8482$) festgestellt werden.

4.4. Bewertung

Patienten mit kompensierter Herzinsuffizienz sind häufig asymptomatisch. Während einer Operation mit Vollnarkose kann es aber durch Blutdruckschwankungen, Änderungen des vaskulären Tonus und des Füllungsvolumens oder Abnahme der Myokardkontraktilität durch Anästhetika zum Auftreten von Symptomen kommen, weshalb diese Erkrankung einen Risikofaktor für intraoperative Komplikationen darstellt [73]. Desweiteren können die extremen perioperativen Belastungen zum Auftreten kardiovaskulärer Symptome bei Patienten mit bisher stummen koronaren Herzerkrankungen führen [18,58-60].

In der vorliegenden Studie ereigneten sich 45-mal MACE (= Tod, Myokardinfarkt, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation und dekompenzierte Herzinsuffizienz). Bei 24 (= 53,3%) dieser Teilnehmer war vorher keine KHK bekannt, 35 (= 77,8%) hatten bei sich noch nie Symptome einer Angina Pectoris bemerkt, 22 (= 48,9%) litten

nicht unter einer symptomatischen Herzinsuffizienz und 39 (= 86,7%) zeigten auch in der körperlichen Untersuchung keine Zeichen einer Herzinsuffizienz (Stauungsrasselgeräusche, Pleuraergüsse, Ödeme). Bei den 10 Patienten, die auf Grund kardialer Ursachen verstarben, waren sogar bei 60% keine KHK bekannt, 80% hatten noch nie Angina Pectoris Symptome bemerkt und 50% zeigten zwar Symptome einer Herzinsuffizienz, wohingegen bei keinem klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz festgestellt werden konnten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines objektiven Parameters zur präoperativen Risikostratifizierung.

4.4.1. Stellenwert der präoperativen NT-proBNP-Bestimmung

Präoperativ ermöglicht die Messung von NT-proBNP eine Differenzierung zwischen akuter kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe, da Patienten mit normaler ventrikulärer Pumpfunktion signifikant niedrigere NT-proBNP-Werte aufweisen [22]. Bei kardial bedingter Dyspnoe lagen die Markerkonzentrationen 6-12-fach über denen bei nichtkardialer Dyspnoe [74,75]. Die NT-proBNP-Serumkonzentrationen sind außerdem ein sensibler Marker zur Detektion einer Herzinsuffizienz, auch schon bevor die Patienten Symptome oder Zeichen dieser Erkrankung aufweisen [73]. Der hohe negative prädiktive Wert von NT-proBNP bei unterschwelliger Markerkonzentration eignet sich bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zum Ausschluss einer relevanten systolischen linksventrikulären Dysfunktion [20,21]. Grenzwerte für den Ausschluss bzw. die Erkennung ventrikulärer Dysfunktionen liegen bei 125 pg/ mL bzw. 450 pg/ mL bei über 75-Jährigen oder 100 pg/ mL für Männer und 150 pg/ mL für Frauen [64,67].

In einer taiwanesischen Studie an 190 Patienten in Allgemeinanästhesie, von denen sich 158 einem großen operativen Eingriff (intraabdominal, thorakal, kraniell, vaskulär) und 32 einem kleinen unterzogen, wurde ein Trennwert von 450 pg/ mL gewählt. Kardialer Tod, Akutes Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz ereigneten sich nur bei präoperativen NT-proBNP-Werten darüber [73].

4.4.2. NT-proBNP als Parameter zur Voraussage des postoperativen Langzeitverlaufs

Schouten et al. untersuchten an 400 Patienten auch den Langzeitverlauf (mediane Nachbeobachtungszeit 29 Monate) nach elektiven, vaskulären Eingriffen (Bauchaortenaneurysmata, periphere Bypässe und Carotisoperationen) in Vollnarkose. In der

univariaten Analyse ergab sich hierbei ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei NT-proBNP-Werten über 350 pg/mL und in der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Risikofaktoren Alter über 70 Jahre, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Herzinsuffizienz, Angina Pectoris, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz ein noch 1,9-fach erhöhtes Risiko [68].

Feringa et al. ermittelten ebenfalls die Rolle von NT-proBNP als Risikoprädiktor der Langzeitmorbidity und –mortality nach elektiven Operationen von Bauchaortenaneurysmata und peripheren Bypassen. Sie untersuchten 355 Patienten und verglichen dabei das NT-proBNP mit dem Lee-Index und einer präoperativen Dobutaminstresschokardiographie. In den ROC-Analysen stellte sich dabei eine Überlegenheit von NT-proBNP (AUC = 0,73 bzw. 0,83) gegenüber dem Lee-Index (AUC = 0,64 bzw. 0,65) und der Dobutaminstresschokardiographie (AUC = 0,66) für die 6-Monatsmortality bzw. MACE (= kardialer Tod und nichttödlicher Herzinfarkt) heraus. Bei einem Trennwert von 319 pg/ mL NT-proBNP beträgt die Sensitivität 69% und die Spezifität 70% für die 6-Monatsmortality bzw. 88% und 71% für MACE. Die Autoren empfehlen deshalb einen Einsatz von NT-proBNP in der präoperativen Risikostratifizierung vor großen gefäßchirurgischen Eingriffen [77].

In einer Metaanalyse von 2009, die 15 Publikationen und insgesamt 4865 Patienten umfasst, stellten Ryding et al. heraus, dass erhöhte Serumkonzentrationen von BNP oder NT-proBNP mit einem erhöhten Risiko für kardialen Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Tod allgemein, sowohl kurzfristig nach der Operation (binnen 43 Tage) als auch im Langzeitverlauf (über 6 Monate) einhergehen. Das relative Risiko eines perioperativen Todes war bei Überschreitung der Grenzs serumkonzentration 6,9-fach erhöht und das Langzeitrisko 3,8-fach. Die festgesetzten Trennwerte schwanken jedoch stark zwischen 200 und ≥ 791 pg/ mL NT-proBNP. Geht man von einem Normalwert von unter 300 pg/ mL aus, liegt der negative prädiktive Wert für kardialen Tod und nicht-tödlichen Herzinfarkt binnen 43 Tagen postoperativ in dieser Analyse bei mindestens 95% [78].

4.4.3. Bezug zu den Daten der NO RISK Studie

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, bei der für den Endpunkt Tod kardialer Genese ein negativer prädiktiver Wert von 99,7% für NT-proBNP von 300 pg/ mL gefunden wurde. Diese hohen negativen prädiktiven Werte bestätigten sich ebenfalls für die Endpunkte Gesamtmortality (98,1%), MACE (97,5%), kardiopulmonale Reanimation

(99,2%), Kammerflimmern/ Kreislaufversagen (99,2%) und dekompensierte Herzinsuffizienz (99,4%) sowie auch für Sepsis (98,9%) und akutes Nierenversagen (98,9%). Es lässt sich deshalb argumentieren, dass eine präoperative NT-proBNP-Bestimmung zur Erkennung derjenigen Patienten, die weiterer präoperativer kardialer Diagnostik bedürfen, nützlich sein könnte. Eine Serumkonzentration über 530 pg/ mL stellte in der vorliegenden Studie den stärksten unabhängigen Risikofaktor für die Endpunkte Kammerflimmern/ Kreislaufversagen, kardiopulmonale Reanimation und akutes Nierenversagen dar, außer dem gleichstarken Risikofaktor symptomatische Angina Pectoris für den Endpunkt kardiopulmonale Reanimation. Außerdem ist es auch ein starker, wenngleich den Risikofaktoren familiäre Disposition und aktiver Nikotinabusus unterlegener Prädiktor des Endpunktes kardialer Tod. Desweiteren ist eine Serumkonzentration über 436 pg/ mL der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Endpunkte Gesamtmortalität und Sepsis und ebenso ein starker, wenn auch nicht der stärkste Prädiktor für den Endpunkt MACE (siehe Punkt 3.5.1. Tabelle 10). Gegebenenfalls wäre also eine präoperative kardiologische Diagnostik bei Patienten anzuraten, die eine NT-proBNP-Serumkonzentration über 436 pg/ mL aufweisen. Weitere Studien müssten zeigen, ob die Rate perioperativer kardialer Komplikationen durch dieses Vorgehen reduziert werden kann, oder ob es zu Kosteneinsparungen oder besseres Einhalten von Operationsterminen durch weniger präoperative kardiologische Untersuchungen kommen kann. Bei Notfalloperationen wird dafür keine Zeit bleiben, jedoch wäre es bei elektiven Eingriffen eine Möglichkeit zur Vereinfachung dieser Entscheidung gegenüber dem Algorithmus zur präoperativen kardialen Abklärung und Risikostratifizierung bei nicht-kardiochirurgischen Operationen der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC). Um diesen zu befolgen ist es wichtig zu wissen, wie dringlich der Eingriff ist, ob es eine koronare Revaskularisierung innerhalb der letzten 5 Jahre gab, ob eine kardiologische Abklärung wie Stresstest oder Koronarangiographie binnen der letzten 2 Jahre stattfand und ob bedeutende, mittelschwere oder weniger bedeutsame Prädiktoren (siehe Tabelle 13) eines perioperativen kardialen Ereignisses vorliegen. Je nach Operationsrisiko (siehe 4.1.2.) und körperlicher Belastbarkeit wird dann entschieden, die Operation durchzuführen, zu verschieben oder abzusetzen bzw. nicht-invasive oder invasive kardiologische Tests durchzuführen [54,55].

4.4.4. Kombination der präoperativen Risikoprädiktoren NT-proBNP und Lee-Index

Choi et al. konnten in einer prospektiven, 2054 elektive, nicht-kardiochirurgische Patienten umfassenden Kohortenstudie zeigen, dass sich die prädiktive Power des Lee-Index durch

Addition der präoperativ gemessenen Biomarker NT-proBNP und CRP verstärken lässt. Die durchschnittliche Sensitivität der Vorhersage eines perioperativen schweren kardiovaskulären Ereignisses konnte dadurch von 59% durch den Lee-Index allein auf 77% unter Hinzunahme von NT-proBNP (cut-off 301 pg/ mL) und CRP und das relative Risiko dreifach (von 1,5 auf 4,55) erhöht werden [19]. In der vorliegenden Studie blieben die Sensitivitäten mit 64,4% für MACE, 67,6% für Tod, 61,5% für Kammerflimmern/ Kreislaufversagen und kardiopulmonale Reanimation, 53,3% für Sepsis und 50% für Akutes Nierenversagen zwar unterhalb der erzielten 77%, dafür wurde aber allein die präoperative NT-proBNP-Messung betrachtet, für die sich in den ROC-Analysen keine signifikanten Unterschiede zum Lee-Index zeigten. Die alleinige Betrachtung eines Parameters, nicht die Addition von 2 Biomarkern zu einem Risiko-Index, erleichtert den klinischen Alltag und könnte deshalb häufiger verwendet werden.

4.4.5. Komplikationsrate der Patienten der NO RISK Studie

Verglichen mit anderen Studien zur Evaluation von NT-proBNP in der präoperativen Risikostratifizierung, ist die Komplikationsrate in der vorliegenden gering (siehe Tabelle 9). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass unser Studienkollektiv nicht aus Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Komplikationen bestand. Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer waren fähig, selbstständig die Prämedikationsambulanz aufzusuchen und es erfolgte nur ein Einschluss von elektiven Patienten. 48% der Teilnehmer wurden in Lee-Klasse II eingeteilt, wofür in der Literatur eine Ereignisrate von 0,9% vorausgesagt wird (siehe Punkt 4.1.4). Bei der Anamnese der kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, aktiver Nikotinabusus und familiäre Disposition gaben 76% des Studienkollektivs, an weniger oder maximal 2 Risikofaktoren zu besitzen, wovon es sich bei 9% nur um eine positive Familienanamnese handelte. Außerdem waren 47,2% (n = 460) der Operationen Eingriffe mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko, davon 3,8% (n = 37) Augenoperationen und eine dermatologische Operation. In dieser Gruppe kam es zu keinem Auftreten postoperativer kardialer Ereignisse, obwohl in anderen Studien gezeigt werden konnte, dass die Art des Eingriffs die Häufigkeit des Auftretens kardialer Komplikationen nicht beeinflusst [73].

4.5. Anwendung von NT-proBNP als Routinelaborparameter zur präoperativen Risikostratifizierung in der alltäglichen klinischen Praxis

In der vorliegenden Studie und der Literatur konnte gezeigt werden, dass präoperativ erhöhte NT-proBNP-Werte ein unabhängiger Prädiktor postoperativer kardiovaskulärer Kurz- und Langzeitkomplikationen sind. Jedoch schwanken die berechneten Trennwerte in den Veröffentlichungen stark zwischen 200 pg/ mL und sogar 3984 pg/ mL in einer Studie an älteren Hochrisikopatienten vor Hüftoperation nach Fraktur [62,63,68,73,77-80]. Die Interpretation der Serumspiegel bzw. das Herausfinden einer Maximalkonzentration, ab der für Patienten ein erhöhtes Risiko perioperativer Komplikationen besteht, gestaltet sich durch die mannigfaltigen Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme, siehe 4.4.) auf die NT-proBNP-Serumspiegel schwierig. Die Sensitivitäten und Spezifitäten in den einzelnen Studien liegen meist um 70%, sodass sich ein hoher Anteil falsch negativer bzw. falsch positiver Resultate ergibt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen in der vorliegenden Studie. Eine Verbesserung dieser Ergebnisse konnte auch dann nicht erreicht werden, wenn man nur die Studienteilnehmer betrachtet, die in Lee-Klasse \geq III fallen und somit Hochrisikopatienten darstellen oder diejenigen, bei denen ein Hochrisikoeingriff vorgenommen wurde.

In dieser Arbeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen präoperativer NT-proBNP-Bestimmung und Berechnung des Lee-Index in der Vorhersage der Ereignisse MACE, Gesamtmortalität, Tod kardialer Genese, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation, akutes Nierenversagen und Sepsis (siehe Punkt 4.5.), auch wenn in anderen Studien NT-proBNP dem Lee revised cardiac risk index, der sich als bester Risikoindex zur Voraussage perioperativer kardialer Komplikationen herausstellte, überlegen war [62,77,80]. Weiterhin ermöglicht nur der Lee-Index eine Prädiktion des Ereignisses dekompensierte Herzinsuffizienz und die Vorhersage eines Apoplexes ist durch beide nicht möglich. Die AUCs von NT-proBNP in den ROC-Analysen sind, wenn auch nicht signifikant, durchweg höher als die des Lee-Indices.

Die Bestimmung von NT-proBNP im Labor ist zwar einfach und objektiv, doch sind die Kosten mit über 20 Euro relativ hoch und die Interpretation der Messwerte, vor allem für nicht auf kardiologische Patienten spezialisierte Ärzte, relativ schwierig. In sofern ist die Handhabung kardialer Risikoindices einfacher und kostengünstiger. Nachteilig ist jedoch, dass die Punkte für den Lee revised cardiac risk index subjektiv vergeben werden. Vom Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung wird dann ausgegangen, wenn sich der Patient mit Angina Pectoris-Symptomatik vorstellt oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte

angab. Allein die Ergebnisse dieser Studie zeigen aber, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit perioperativen kardiovaskulären Komplikationen keine dieser Erkrankungen bekannt war.

Abschließend kann man sagen, dass der routinemäßige Einsatz von NT-proBNP als präoperativer Laborparameter zur perioperativen Risikostratifizierung vor jeglicher Operation in Vollnarkose bei Patienten, die älter als 55 Jahre sind, zum jetzigen Zeitpunkt nicht erforderlich erscheint. Doch wäre es gegebenenfalls sinnvoll, NT-proBNP vor Anforderung eines kardiologischen Konsils zu bestimmen.

4.6. Limitationen

Die Auswertung dieser Studie in Bezug auf perioperative Komplikationen erfolgte an Hand von Arztbriefen bei Entlassung und Operationsprotokollen, sodass leichtere Komplikationen übersehen werden konnten. Ferner wurde keine festgelegte Nachbeobachtungszeit eingehalten. Die Krankenhausaufenthaltsdauer und damit die Beobachtungsdauer variieren stark zwischen 0 und 65 Tagen, im Mittel liegen sie bei $9,3 \pm 8,3$ Tagen. Da die meisten Studien mit Kurzzeitkomplikationen in den ersten 30-43 Tagen postoperativ und mit Langzeitkomplikationen in ≥ 6 Monaten nach der Operation rechnen [18,62,78], ist der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie bei den meisten Patienten vergleichsweise kurz. So kann es möglich sein kann, dass Komplikationen nach Krankenhausesentlassung nicht erfasst wurden.

Desweiteren wurde lediglich ein Niedrigrisikokollektiv untersucht und der Vorhersagewert des NT-proBNPs könnte in einem Hochrisikokollektiv höher sein.

In der Studie wurde kein Vergleich zwischen NT-proBNP und der ASA-Klassifizierung durchgeführt, einer weltweit verbreiteten Einteilung der American Society of Anesthesiologists, die präoperative Patienten bezüglich ihres körperlichen Zustandes und der Notwendigkeit einer Notfalloperation klassifiziert. Es konnte an fast einer Million Patienten gezeigt werden, dass die Einteilung in höhere ASA-Kategorien mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Letalität einhergeht [53]. Deshalb wäre es wünschenswert, in weiteren Studien den Wert von NT-proBNP als Risikoprädiktor gegenüber der ASA-Klassifizierung zu vergleichen.

5. Zusammenfassung

Die präoperative Risikostratifizierung hinsichtlich peri- und postoperativer Komplikationen spielt eine entscheidende Rolle für den Anästhesisten, wobei deren Rate von den Vorerkrankungen, der Art der Operation und deren Dringlichkeit abhängig ist. Die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen liegt bei 2-6%. Diese Zahl steigt jedoch bei vorbestehender kardialer Erkrankung an [54,62]. Häufig verlaufen koronare Herzerkrankungen oder eine Herzinsuffizienz aber subklinisch und werden erst durch die perioperativen Belastungen auf den Organismus symptomatisch [18,58-60,73]. Da sich NT-proBNP auch zur Detektion dieser stummen Erkrankungen eignet, sollte mittels der vorliegenden prospektiven Multizenterstudie geklärt werden, ob es sich als Parameter zur Risikoabschätzung perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Operationen eignet und ob es dem Lee revised cardiac index, der sich als bester perioperativer Risikoscore herausstellte, überlegen ist.

Diese Untersuchung umfasste 974 Patienten aus Deutschland, Spanien, der Schweiz und Serbien, die älter als 55 Jahre waren, mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor besaßen und bei denen eine elektive nicht-kardiochirurgische Operation zwischen April 2006 und Dezember 2009 vorgenommen wurde. Im Rahmen des anästhesiologischen Narkosegespräches wurde den Teilnehmern Vollblut zur NT-proBNP-Bestimmung mittels Elektrochemilumineszenzassay Elecsys® 2010 von Roche Diagnostics GmbH, Mannheim entnommen und ein Fragebogen zu Vorerkrankungen und anstehender Operation ausgefüllt. Die Endpunkte wurden nach der Entlassung an Hand von Arztbriefen analysiert.

Die statistische Auswertung zeigte, dass NT-proBNP einen unabhängigen Risikofaktor für die Endpunkte MACE, Gesamtmortalität, Tod kardialer Genese, Kammerflimmern/Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation, Sepsis und akutes Nierenversagen darstellt. NT-proBNP über 436 pg/ mL war bei der Vorhersage von Gesamtmortalität sowie Sepsis und NT-proBNP über 530 pg/ mL bei der Prädiktion von Kammerflimmern/Kreislaufstillstand, kardiopulmonaler Reanimation sowie akuter Niereninsuffizienz sogar der stärkste unabhängige Risikofaktor, mit Ausnahme des gleichstarken Risikofaktors symptomatische Angina Pectoris bei dem Endpunkt kardiopulmonale Reanimation. Durch präoperative Messung der NT-proBNP-Serumkonzentration ist aber eine Vorhersage der oben genannten Endpunkte nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Für die Endpunkte akut dekompenzierte Herzinsuffizienz, Apoplex, Multiorganversagen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, SIRS, fieberhafter Infekt, Intensivbehandlung und

Bluttransfusion konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. Diese Daten bestätigen sich ebenfalls in anderen Studien [19,68,73,77,78,81,82].

Durch Vergleich der ROC-Kurven von NT-proBNP und dem Lee revise cardiac index ergab sich keine statistisch signifikante Überlegenheit von NT-proBNP für die Endpunkte MACE, Gesamtmortalität, Tod kardialer Genese, Kammerflimmern/ Kreislaufstillstand, kardiopulmonale Reanimation, akutes Nierenversagen und Sepsis, obwohl die AUCs von NT-proBNP stets höher als die des Lee-Index waren. Die Interpretation der NT-proBNP-Serumkonzentration wird durch mannigfaltige Einflussgrößen erschwert [22,64-67,69-72], doch ist sie objektiver als die Berechnung des Lee-Index.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass die NT-proBNP-Bestimmung nicht als routinemäßiger präoperativer Laborparameter zur peri- und postoperativen Risikostratifizierung erforderlich ist. Gegebenenfalls könnte aber eine Bestimmung vor einem angeforderten kardiologischen Konsil sinnvoll sein. Ob durch eine solche Vorgehensweise eine Senkung der Rate postoperativer Komplikationen und eine Kostenersparnis durch Vermeidung überflüssiger präoperativer Untersuchungen und Verschiebung von Operationen erzielt werden kann, muss durch weitere prospektive Studien untersucht werden.

6. Literaturnachweis

1. Harrison's Internal Medicine, McCraw-Hill, 17th edition 2008 (pg. 233, 1446-1446)
2. Siegenthaler, Blum Klinische Pathophysiologie, Thieme, 9. völlig neu bearbeitete Auflage 2006 (S.166, 608, 667)
3. Deetjen, Speckmann, Hescheler Physiologie, Elsevier, 4. vollst. überarbeitete Ausgabe 2005 (S.768, 798)
4. Nakao K, Ogawa Y, Suga S & Imura H (1992). Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. J Hypertens 10 (10), 1111–1114.
5. Johanne Tremblay, Richard Desjardins, David Hum, Jolanta Gutkowska and Pavel Hamet, Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases, Molecular and Cellular Biochemistry 230: 31–47, 2002.
6. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA: Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. Science 238: 675–678, 1987
7. Dumont Y, Chabot JG, Quirion R. Receptor auto-radiography as a means to explore the possible functional relevance of neuropeptides: focus on new agonists and antagonists to study natriuretic peptides, neuropeptide Y and calcitonin gene-related peptides. Peptides 2004;25: 365–91
8. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995) Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy.evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest 96 (3): 1280-1287
9. Thiemes Innere Medizin TIM 1.Auflage 1999 (S.377)
10. Pfister, R., et al.(2002), [The value of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the assessment of left-ventricular volume and function. A prospective study of 150 patients]. Dtsch Med Wochenschr, 127(49): p. 2605-9
11. Gegenhuber, A. (2004), et al., Time course of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP changes in patients with decompensated heart failure. Clin Chem 50(2): p. 454-6.
12. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA (1997) Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment.Clin Endocrinol (Oxf) 47(3):287-296

13. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108(3): 275-81.
14. Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 8-15.
15. Goetze JP, Videbaek R, Boesgaard S, Aldershvile J, Rehfeld JF, Carlsen J. Pro-brain natriuretic peptide as marker of cardiovascular or pulmonary causes of dyspnea in patients with terminal parenchymal lung disease. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 80–7.
16. Henriksen JH, Goetze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52: 1511–7.
17. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MTV, Alonso-Coello P, Yusuf S, Sessler D, Villar JC, Berwanger O, McQueen M, Mathew A, Hill S, Gibson S, Berry C, Yeh HM, Devereaux PJ, Is a Pre-Operative Brain Natriuretic Peptide or N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 Days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 17, 2009
18. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005 Sep 13; 173 (6): 627-34.
19. Choi J-H, Cho D K, Song Y-B. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery, *Heart* 2010 96: 56-62
20. Luchner A, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
21. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
22. Bayés-Genís A, Santaló-Bel M, Zapico-Muñiz E, López L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordóñez-Llanos J (2004) N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP)

- in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 6 (3): 301-8
23. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA (2003) N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure . *Eur Heart J*. 24(19):1735-43.
 24. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
 25. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide - an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 59-65
 26. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
 27. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-41.
 28. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
 29. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-83.
 30. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.
 31. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
 32. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive
 33. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type

- natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.
34. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW (1998) Plasma N-terminal pro- brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97(19): 1921- 1929
 35. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
 36. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-92.
 37. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation* 2004;110:1387-91.
 38. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 52-60.
 39. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008 Dec; 34 (12): 2147-56.
 40. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2003 Oct;22(4):649-53.
 41. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1873-9.
 42. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1041-5.
 43. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension—a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:313-7.

44. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114: 201-8.
45. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2302-8.
46. Bergler-Klein J. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep*. 2009 Mar;11(2):85-93.
47. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
48. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006; 47: 874-80.
49. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, Sicard P, Buffet P, L'Huillier I, Beer JC, Vincent-Martin M, Makki H, Gambert P, Cottin Y; RICO Survey Working Group. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ*. 2009 May 6;338:b1605.
50. Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, Belloni I, Biselli C, Rosica C, Guarracino F, Marino G, Zangrillo A. N-terminal B-natriuretic Peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Apr;23(2):147-50.
51. Provenchère S, Berroeta C, Reynaud C, et al: Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: Association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med* 34: 995-1000, 2006
52. Harald Renz *Praktische Labordiagnostik*, Gryter, 1.Auflage 2009 (S. 524)
53. Klöss *Anästhesie: in der Intensivmedizin• Notfallmedizin• Schmerztherapie* Urban und Fischer 1. Auflage 2004 S. 12- 14
54. Gerhard Bauriedel, Dirk Skowasch, Berndt Lüderitz, Operationsrisiko aus Sicht des Kardiologen, *Deutsches Ärzteblatt* 2007 104 (22) A1581-1587
55. Schlack *Anästhesie für den kardialen Risikopatienten* Uni-Med Verlag AG 1. Auflage 2005 Bremen S. 31-33
56. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L.

- Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation* 1999; 100; 1043-1049
57. Ackland G. L, Harris S, Ziabari Y, Grocott M, Mythen M. Revised cardiac risk index and postoperative morbidity after elective orthopaedic surgery: a prospective cohort study *British Journal of Anaesthesia* 105 (6): 744–52 (2010)
 58. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, Schroeder DR, Beighley CM, Wilson GA, et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518 294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology* 2003;99:259-69.
 59. Dawood MM, Gupta DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996; 57: 37-44.
 60. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999; 8:1 33-9
 61. Daniel J. Cole, Michelle Schlunt, *Adult Perioperative Anesthesia: The Requisites in Anesthesiology* – 1st ed. 2004 Elsevier Mosby p.13/14
 62. Leibowitz D, Planer D, Rott D, Elitzur Y, Chajek-Shaul T, Teddy Weiss A. Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Perioperative Events in Cardiac Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Prospective Study; *Cardiology* 2008; 110: 266–270
 63. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Choi JH, Rhee SJ, Park EM, Yoo NJ, Kim NH, Ahn YK, Jeong JW. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and perioperative cardiovascular risk in elderly patients. *Circulation Journal* 2008; 72 (2): 195-9.
 64. Buchner S, Riegger G, Luchner A Klinische Bedeutung der kardialen Marker BNP und NT-proBNP *Acta Medica Austriaca* (2004) 31/4: 144-151
 65. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. (2002) Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender. *J Am Coll Cardiol* 40 (5):976-982
 66. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ, de Lemos JA (2007) Associations Among Androgens, Estrogens, and Natriuretic Peptides in Young Women: Observations From the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 49 (1):109-16
 67. Clerico A, Emdin M (2004) Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides: A Review 50 (1): 33-50

68. Schouten O, Hocks SE, Goei D, Bax JJ, Verhagen HJM, Poldermans D. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *Journal of vascular surgery* 2009; 49: 435-42
69. Phua J, Lim TK, Lee KH. B-type natriuretic peptide: issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med*. 2005 Sep;33(9):2094-13.
70. Hong et al. (2008) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level Is Depressed in Patients With Significant Coronary Artery Disease Who Have High Body Mass Index. *Int Heart J*;49 (49):403-12
71. Wang, Thomas J. MD; Larson, Martin G. ScD; Levy, Daniel MD; Benjamin, Emelia J. MD, ScM; Leip, Eric P. MS; Wilson, Peter W.F. MD; Vasan, Ramachandran S. MD (2004) Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation* 109 (5): 594-600
72. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003; 108 (1): 13-6.
73. Yeh H, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *British Journal of surgery* 2005; 92: 1041-45
74. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
75. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728 –35.
76. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17; 47(2): 345-53.
77. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, de Jonge R, Karagiannis SE, Vidakovic R, Poldermans D. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart* 2007; 93: 226–231.
78. Ryding ADS, Kumar S, Worthington A, Burgess D (2009) Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery. A meta-analysis, *Anesthesiology* 2009; 111: 311-9

79. Mahla EM, Baumann A, Rehak P, Watzinger N, Vicenzi MN, Maier R, Tiesenhausen K, Metzler H, Toller W: N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology* 2007; 106:1088–95
80. Oscarsson A, Fredrikson M, Sörliden M, Anskär S, Eintrei C. N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide is a predictor of cardiac events in high-risk patients undergoing acute hip fracture surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103 (2): 206–12
81. Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, Janata K, Thalmann M, Ehrlich MP, Endler G, Laggner A. Pre-operative N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome in type A aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology* 2008 Mar 18; 51(11):1092-7.
82. Ballotta A, Ranucci M, Kunkl A, El Baghdady H, Bossone E, Castelvechio S, Frigiola A, Menicanti L, Di Donato M, Mehta RH. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and outcomes in patients undergoing surgical ventricular restoration. *The American Journal of Cardiology* 2010 Mar 1;105 (5): 640-4.

7. Anlagen

7.1. Studienfragebogen



N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for assessment *of* of the perioperative *risk* after major noncardiac surgery

Zentrum

Nr.:

Patienten Nr.:

Patienten Initialen:

Einschluß Datum:

Entlassung Datum:

NO RISK

Patienten Initialen:

Patienten
Nr.:

Nachname:

Geb.-Datum:

Vorname:

Telefon:

Strasse:

Wohnort:

Anamnese I

☐

Bekannte KHK

☐

Angiographisch

☐

Z.n. Myokardinfarkt

☐

☐ innerhalb letzten Monats

☐

Z.n. koronarer Katheterintervention

☐

Z.n. Bypassoperation

☐

Intermittierendes Vorhofflimmern

☐

Z.n. cerebralem Insult

☐

Periphere AVK

Anamnese II

☐

Niereninsuffizienz

☐

Lebererkrankung

☐

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

☐

Muskelerkrankung

☐

Rheumatoide Erkrankung

☐

Maligne Erkrankungen

☐

Stoffwechselerkrankung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

☐

Arterielle Hypertonie

☐

Hyperlipidämie

☐

Diabetes mellitus

☐

☐ insulinpflichtig

☐

Familiäre Disposition

☐

Raucher (aktiv)

Medikamente

☐

ASS/Clopidogrel

☐

Betablocker

☐

ACE/AT Hemmer

☐

Diuretika

☐

Orale Antikoagulation

☐

Nitrate

NO RISK

Patienten Initialen:

Patienten
Nr.:

Aufnahme Befund

RR (mm Hg):

HF (/min):

Größe (cm):

Gewicht
(kg):

Allgemeinzustand:

☐

gut

☐

reduziert

☐

Zeichen der Herzinsuffizienz

☐

Auskultation: Stauungs RG's

☐

Ödeme

☐

Pleuraerguß

Dyspnoe

☐

NYHA I

(siehe
Erklärung)

☐

NYHA II

☐

NYHA III

☐

NYHA IV

**Angina
Pectoris**

(siehe Erklärung)

☐

CCS I

☐

CCS II

☐

CCS III

☐

CCS IV

Labor:

Hb:
(g/dl)

Kreatinin:
(mg/dl)

Leuko:
(Ts/ μ l)

Thrombo:
(Ts/ μ l)

Op-Art:

☐

Abdominal

☐

Orthopädisch

☐

Urologisch

☐

Vaskulär

☐

Gynäkologisch

☐

Andere:

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

Zweiteingriff

Op-
Indikation:
(Freitext)

Op-Eingriff:
(Freitext)

NO RISK

Patienten Initialen:

Patienten
Nr.:

Hospitalverlauf I

Entlassung

Datum:

dd.mm.yyyy

☐

Keine Ereignisse

☐

MACE (Major adverse cardiac events)

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Tod

Todesursache:

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Myokardinfarkt

☐

max. CK:

☐

max. TnT/I:

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Kammerflimmern, Kreislaufstillstand

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Kardiopulmonale Reanimation

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Vorhofflimmern in Hospital

Datum (dd.mm.yyyy)

☐☐

Cerebraler Insult

☐☐

Verlegung andere Klinik

Name:

Ort:

☐

Intensivbehandlung

☐

Dauer von:

bis:

☐☐

Wiederaufnahme Intensivstation

☐

Datum:

dd.mm.yyyy

☐

Transfusionspflichtigkeit

Anzahl transfundierter EKs:

NO RISK

Patienten Initialen:

Patienten
Nr.:

Hospitalverlauf II

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

Lungenembolie

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

Sepsis

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

SIRS

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

Multiorgan Versagen

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

Fieberhafte Infektion

Datum (dd.mm.yyyy)

☐

Akutes Nierenversagen



max. Krea:

Definitionen/Erklärungen

NYHA Klasse I:

Keine Einschränkung der Belastbarkeit; vollständiges Fehlen von Symptomen oder Beschwerden bei Belastung bei diagnostizierter Herzkrankheit

NYHA Klasse II:

Leichte Einschränkung der Belastbarkeit; Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung

NYHA Klasse III:

Starke Einschränkung der Belastbarkeit; Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung

NYHA Klasse IV:

Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe

CCS - Klassifikation = (Canadian Cardiovascular Society)

- | | |
|-----|--|
| I | Keine Angina bei normaler körperlicher Belastung, Angina bei schwerer körperlicher Belastung |
| II | Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP |
| III | Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP |
| IV | Angina bei geringer körperlicher Belastung oder Ruheschmerz |

7.2. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen, als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel, verwendet habe.

Schweinfurt, den 19.September 2011

Kathleen Wodicka

7.3. Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Luchner für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung und Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Weber und seinen Mitarbeitern für die Bereitstellung der Daten des Gesamtkollektivs und die Messung der Regensburger NT-proBNP-Konzentrationen bedanken.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jungbauer für die Unterstützung und Beantwortung von Fragen während der statistischen Auswertung und bei Frau Winkel für die Beschaffung der nötigen Materialien und Versendung der Blutproben.

Zum Schluss gilt ein besonderer Dank allen Ärztinnen und Ärzten der Prämedikationsambulanz der Universität Regensburg, die es ermöglicht haben, während ihrer Arbeit die Patienten für die vorliegende Studie zu rekrutieren.

7.4. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Kathleen Wodicka
Wohnort	Max-Kaiser-Straße 60 97242 Schweinfurt
Geburtsdatum	03. Januar 1985 in Plauen

Schulbildung

1991-1993	Salvador-Allende Schule Plauen
1993-1995	Grundschule Jößnitz
1995-2001	Lessing-Gymnasium Plauen
2001-2002	Escola Técnica de Formação Gerencial, Montes Claros Brasilien
2002-2004	Lessing-Gymnasium Plauen
2004	Abitur am Lessing-Gymnasium

Studium

10/04-11/10	Humanmedizinstudium an der Universität Regensburg
09/06	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/10	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Klinische Erfahrungen (Famulaturen und Praktisches Jahr)

02/07-03/07	Abteilung für Innere Medizin (Gastroenterologie Hepatologie, Infektionskrankheiten, Rheumatologie), Prof. Dr. Wiedmann, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
09/07-10/07	Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Dr. Quitzsch, Helios Klinikum Plauen
02/08-03/08	Department of Urology, General Hospital University of Leicester, Great Britain
08/08	Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Regensburg Klinik St. Hedwig/ KH Barmherzige Brüder
02/09-03/09	Karatu Lutheran Hospital, Tansania (Infektionserkrankungen, Geburtshilfe, Chirurgie, Pädiatrie)
08/09-12/09	Univ.-Prof. Dr. Melter, Klinik für Kinder-und Jugendmedizin, Universität Regensburg Klinik St. Hedwig
12/09-04/10	Prof. Dr. Schlitt, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universität Regensburg
04/10-08/10	Prof. Dr. Schölmerich, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Regensburg

Beruf

12/10	Erteilung der Approbation
Seit 03/11	Ärztin in Weiterbildung am Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt bei Prof. Dr. med Seggewiß Medizinische Klinik I für Kardiologie, Nephrologie, Pulmologie, Interventionelle Angiologie und Internistische Intensivmedizin